

Aus der KLINIK FÜR RADIOLOGIE, NUKLEARMEDIZIN UND PHYS. THERAPIE
Nuklearmed. Abteilung, Bereich Physik
und Strahlenschutz (Biophysik)
KLINIKUM STEGLITZ DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE AUSSCHIEDUNGSINTENSIVIERUNG VON BLEI DURCH
APPLIKATION VON CHELATBILDNERN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
medizinischen Fachbereichen der
Freien Universität Berlin

1976

vorgelegt von
Michael Jarosch
aus Ehrenforst (Slawiecice)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der KLINIK FÜR RADIOLOGIE, NUKLEARMEDIZIN UND PHYS. THERAPIE
Nuklearmed. Abteilung, Bereich Physik
und Strahlenschutz (Biophysik)
KLINIKUM STEGLITZ DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE AUSSCHIEDUNGSINTENSIVIERUNG VON BLEI DURCH
APPLIKATION VON CHELATBILDNERN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
medizinischen Fachbereichen der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Michael Jarosch
aus Ehrenforst (Slawiecice)

Referent: Prof. Dr. phil. nat. Dr. Alexander Kaul

Korreferent: Prof. Dr. med. Kurt Schimmelpfennig



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 13. August 1976

INHALTSVERZEICHNIS

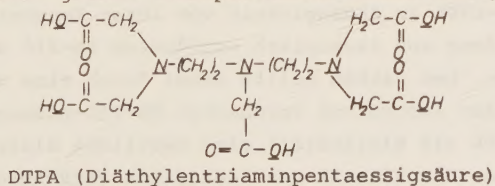
	<u>Seite</u>
1. Einleitung	5
2. Material und Methodik	8
2.1. Versuchstiere und deren Haltung	8
2.2. Materialien	9
2.3. Versuchsablauf	10
2.4. Messung der Pb-210-Aktivität	14
3. Ergebnisse	18
3.1. Vorbemerkungen	18
3.2. Gesamtkörper- und Organverteilungskinetik von isotopisch verdünntem Pb-210 über 14 Tage (Testgruppe)	18
3.3. I. Gruppe: PA-Gabe Tag 0	20
3.4. II. Gruppe: PA-Gabe Tag 1	20
3.5. III. Gruppe: Vorzeitige Pa- bzw. Ca-DTPA-Gabe; Ca-DTPA-Gabe am Tag 0.	21
3.6. IV. Gruppe: Ca-DTPA-Gabe Tag 1	22
3.7. V. Gruppe: 100 μ Mol Chelatbildnergabe an 10 Tagen (begonnen am Tag 0)	22
3.8. VI. Gruppe: 100 μ Mol Chelatbildnergabe an 5 Tagen (begonnen am Tag 7)	23
4. Diskussion	25
5. Zusammenfassung	34
6. Anhang	36
6.1. Kurven und Tabellen der Gesamtkörper- und Organverteilungskinetik von Pb-210 in Ratten (S. 37-41).	
6.2. Kurven und Tabellen der Gesamtkörperretention und der Organverteilung von Pb-210 in Ratten nach Chelatbildnergaben und bei Kontrolltieren (S.42-61).	
7. Literaturverzeichnis	

1. Einleitung

In der Therapie von Schwermetallintoxikationen (1-4) und zur Dekorporierung radioaktiver Metallionen (5) werden Chelatbildner eingesetzt. Chelatbildner (auch Komplexbildner oder Liganden genannt) sind Verbindungen, die sich mit Metallionen unter Bildung von stabilen Komplexen scherenartig zu Metallchelaten vereinigen. Unter Bildung solcher Metallchelate werden stabile oder bei Radio= nuklidinkorporierung radioaktive Metallionen endogenen Akzeptoren in Konkurrenz entzogen und durch gesteigerte Ausscheidung im Urin aus dem Organismus eliminiert. Der Chelatbildner sollte dabei nach CATSCH (5) und LANGE (2) eine hohe Affinität zu dem zu eliminie= renden Metallion besitzen. Diese Affinität muß mindestens so groß sein wie die Affinität der um das Metallion konkurrierenden endogenen Reaktionspartner. Weiterhin sollte der Chelatbildner wasserlöslich sein, sich gegen Stoffwechseleinwirkungen stabil zeigen und einen möglichst hohen therapeutischen Index besitzen. (Der therapeutische Index ist als Verhältnis der toxischen zur therapeutischen Dosis definiert (6)).

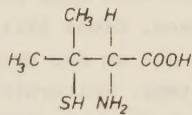
Sowohl tierexperimentelle (7-12) als auch klinische Untersuchungen und Therapieversuche (13,14,1,15,16,17,18,19,20) weisen die ÄDTA (Äthylendiamintetraessigsäure), die wirksamere aber toxischere (21,22,23) DTPA (Diäthylentriaminpentaessigsäure) und das D-PA (Penicillamin) als die augenblicklich wirksamsten Mittel bei der Therapie der Bleivergiftung aus.

Die DTPA gehört den synthetischen Polyaminocarboxylsäuren an. Diese zeichnen sich - wie eben gefordert - durch ihre hohe Affi= nität zu einer großen Zahl verschiedener Metallionen, durch ihre Wasserlöslichkeit, durch ihr inertes metabolisches Verhalten und durch ihren relativ großen therapeutischen Index aus (5).



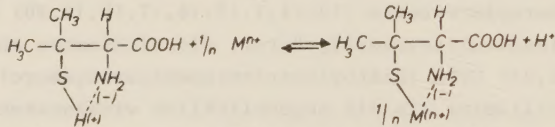
Die DTPA besitzt 8 Ligandenatome (die Ligandenatome sind unterstrichen), die sie befähigen, das zu eliminierende Metallion stabil zu binden. Zur Therapie liegt die DTPA als Ca- und Zn-Chelat vor ($\text{Na}_3\text{Ca-DTPA}$ und $\text{Na}_3\text{Zn-DTPA}$); dabei ist die Bindung der Ca- und Zn-Ionen nicht so stabil, so daß das Ca^{2+} oder Zn^{2+} gegen die zu eliminierenden Metallionen im Organismus ausgetauscht werden kann.

D-Penicillamin (D- β -Thiovalin oder D- β , β -Dimethylcystein) gehört zu den sulfhydrylhaltigen Verbindungen; das stereoisomere L-PA wird wegen seiner hohen Toxizität in der Therapie nicht eingesetzt.



D-PA (D-Penicillamin)

Die Chelatbildung des D-PA mit den Schwermetallionen $\text{M}^{(n+)}$ findet zwischen der freien SH- und NH_2 -Gruppe statt:



D-PA wird nicht nur zur Therapie von Schwermetallintoxikationen herangezogen, sondern auch bei anderen Erkrankungen eingesetzt (s. z.B. (4)). Seine Nebenwirkungen bei der Therapie bei Menschen sind z.B. unter (4) und (24) zusammengestellt.

Neben der Kinetik von isotopisch verdünntem Pb-210 sollte in der vorliegenden Arbeit die Wirkungsweise von D-PA, $\text{Na}_3\text{Ca-DTPA}$ und $\text{Na}_3\text{Zn-DTPA}$ in Abhängigkeit von ihrer Konzentration bei der Ausscheidung von isotopisch verdünntem Pb-210 an Ratten untersucht werden. Den Ratten sollte dabei durch eine einmalige intravenöse Gabe der isotopisch verdünnten Pb-210-Lösung (unter Zusatz von 6 mg Pb als Bleiacetat) eine deutliche Bleivergiftung gesetzt werden. Die Kinetik von isotopisch verdünntem Pb-210 sowie die

Wirkung der genannten Chelatbildner bei der Ausscheidungs-
intensivierung von Blei sollte durch Messung der Gesamtkörper-
kinetik und Kinetik der Organverteilung der Pb-210-Aktivität
in einem Zeitraum von 14 Tagen untersucht werden.

2. Material und Methodik

2.1. Versuchstiere und deren Haltung

2.1.1. Versuchstiere

Die Versuche wurden mit männlichen Wistar-Ratten (Koloniezucht) mit einem mittleren Körpergewicht von 177 ± 17 g durchgeführt.

2.1.2. Haltung der Ratten

Die Haltung der Ratten wurde unter den allgemein üblichen Richtlinien durchgeführt; nach HAGEMANN (25) sind dabei Zuchtraum, Käfige und Fütterung zu beachten.

- a) Zuchtraum: Zentralbeheizte, vollklimatisierte Räume und Tageslicht.
- b) Käfige: Einzelkäfige mit Metallrosten, um eine Kontaminierung des Fells mit Fäkalien oder orale Inkorporierung zu verhindern.
- c) Fütterung: Altromin R-10 Pellets und Leitungswasser (in Trinkflaschen) nach Bedarf.

2.2. Materialien

2.1. Radionuklid

Für die Untersuchungen wurde Pb-210 verwendet; das Pb-210 lag als Nitrat mit einer spezifischen Aktivität von 1-20mCi Pb-210/mg Pb vor (Hersteller: The Radiochemical Centre, Amersham).

Jedem Versuchstier wurde eine isotopische Verdünnung von 20 μ Ci Pb-210 unter Zusatz von 6 mg Pb als Bleiacetat in 0,5 ml Lösung bei einem pH von 4,4 - 4,5 injiziert.

2.2. Chelatbildner

a) Penicillamin

Es wurde das im Handel unter dem Namen Metalcaptase[®] (Hersteller: Heyl u.Co., Berlin) vertriebene D-Penicillamin verwendet. Dabei wurde die Metalcaptase zur intravenösen Injektion (Injektionsflasche mit 1,0 g D-Penicillamin-Trockensubstanz + Speziallösungsmittelamp. 10 ml) unter Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung auf die gewünschten Konzentrationen von 100, 50, 25, 12,5 μ Mol/ml verdünnt; der pH-Wert der Lösung betrug 6,3 - 6,5.

b) Ca-DTPA

Das im Handel unter dem Namen Ditridentat[®] (Ampullen zu je 5 ml jede 1 g Na₃ (Ca-DTPA) enthaltend; Hersteller: Heyl u.Co., Berlin) angebotene Ca-DTPA wurde unter Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung auf die gewünschte Konzentration von 100 μ Mol/ml verdünnt; der pH-Wert der Lösung betrug 7,2 - 7,3.

c) Zn-DTPA

(Für den Versuch vom Hersteller Heyl u.Co., Berlin, zur Verfügung gestellt).

Na₃ (Zn-DTPA) lag als Trockensubstanz vor und wurde in physiologischer Kochsalzlösung auf die gewünschte Konzentration von 100 μ Mol/ml verdünnt; der pH-Wert der Lösung betrug 7,2 - 7,3.

2.3. Versuchsablauf

Bei der Ausscheidung von isotopisch verdünntem Pb-210 sollte die Wirkung der Chelatbildner in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Applikation wie auch ihrer verschiedenen Konzentration untersucht werden. Es war vorgesehen, jeweils an Kontroll- und mit Chelatbildnern behandelten Tieren durch tägliche Messung der Pb-210-Gesamtkörperretention den zeitlichen Verlauf der Gesamtkörperretention zu erfassen. Weiterhin sollte die zeitliche Änderung der Verteilung von Blei in den Organen durch Sektion von Tieren zu verschiedenen Zeiten nach der Inkorporierung des Bleis und Messung der Pb-210-Organaktivität bestimmt werden.

Für die Organverteilung waren mit dem Skelett, der Leber und den Nieren die Hauptspeicherorgane (26), sowie die Milz, die Lunge und das Blut vorgesehen.

2.3.1. Vorversuche

In einem Vorversuch wurde die zu wählende Applikationsart der zu injizierenden Aktivität (intraperitoneal oder intravenös) geprüft. Hierzu wurde einer Gruppe von 6 Ratten die Aktivität intraperitoneal verabreicht und über 14 Tage die Gesamtkörperaktivität wie auch durch Sektion nach 14 Tagen die Organverteilung gemessen. Es zeigte sich, daß bei i.p. Injektion die Aktivität nur langsam resorbiert wurde. Deshalb wurde für alle weiteren Versuche die intravenöse Injektion in eine der Schwanzvenen gewählt.

In einem weiteren Vorversuch wurde die Verträglichkeit der Bleimenge der isotopischen Verdünnung bei einmaliger i.v. Injektion mit 6 mg Pb/Tier entsprechend etwa 30 mg Pb/kg bestätigt; diese Menge liegt deutlich unter der LD₅₀ von 58,2 mg Pb/kg (als Pb(NO₃)₂) und auch unter der nur geschätzten LD₁₀ von mehr als 40 mg Pb/kg (27).

2.3.2. Testgruppe (unbehandelte Tiere)

Um ein Bild über die Gesamtkörper- und Organverteilungskinetik der Pb-210-Aktivität bei unbehandelten Tieren zu bekommen, wurde als erste Versuchsgruppe eine Testgruppe

gebildet. Diese Testgruppe diente zugleich der Sicherung der Ergebnisse der Kontrollgruppen, die grundsätzlich parallel zu den mit Chelatbildnern behandelten Gruppen liefen. Außerdem sollten die Ergebnisse dieser ersten Versuchsgruppe mit bereits in der Literatur mitgeteilten Ergebnissen verglichen werden (9,11,8,7).

Dieser Testgruppe gehörten 54 Ratten an (6 Tiere pro Untergruppe entsprechend einem Sektionstag); jeweils eine Untergruppe wurde nach 6 Stunden, nach 1, 2, 3, 4, 5, 7, 11 und 14 Tagen nach Aktivitätsinjektion getötet und die Organproben entnommen.

2.3.3. Chelatbildnergruppen (mit Chelatbildnern behandelte Tiere)

Die Chelatbildnerapplikation erfolgte in sämtlichen Versuchen i.p.; sowohl PLANAS-BOHNE für das D-Penicillamin (28) als auch HAVLICEK, BOHNE und ZORN für das Ca-DTPA und Zn-DTPA (29) berichten über sehr hohe Ausscheidungsraten im Urin schon nach einem Tag der i.p. injizierten Chelatbildner.

Zur Darstellung der Ausscheidungsintensivierung der Pb-210-Aktivität vom Zeitpunkt der Chelatbildnerapplikation waren fünf verschiedene Zeitpunkte vorgesehen und zwar 0, 1, 2, 4 und 8 Tage nach der Pb-210-Injektion; an jedem dieser Tage sollte jeweils verschiedenen Gruppen eine einmalige Injektion je eines Chelatbildners injiziert werden. Die Sektion der Tiere erfolgte immer 3 Tage nach der einmaligen Chelatbildnerapplikation. Die Konzentrationsabhängigkeit sollte an vier verschiedenen Konzentrationen geprüft werden, und zwar für alle fünf verschiedenen, oben erwähnten Zeitpunkte. Die vier Konzentrationen 100, 50, 25 und 12,5 $\mu\text{Mol/ml}$ überdecken etwa den Bereich der humanmedizinischen Dosierung (CATSCH: persönliche Mitteilung).

Zunächst wurden die ersten Versuche mit D-Penicillamin für die Tage 0 und 1 nach Pb-210-Injektion in den vier verschiedenen Konzentrationen durchgeführt und ausgewertet:

- I. Gruppe: D-PA-Gabe am 0. Tag, d.h. Tag der Pb-210-Injektion
- II. Gruppe: D-PA-Gabe am 1. Tag, d.h. 1. Tag nach Pb-210-Injektion

Jede der beiden Gruppen bestand aus 5 Untergruppen von jeweils 6 Tieren; jeder Untergruppe entsprach eine der vier Konzentrationen, wobei die fünfte Untergruppe die jeweilige Kontrollgruppe darstellte.

Nach Auswerten dieser Ergebnisse wurde der Versuchsplan dahingehend abgeändert, daß die Wirksamkeit der Chelatbildner nur noch an einer Konzentration von 100 μ Mol untersucht werden sollte. Auch die geplanten Zeitpunkte für die einmalige Chelatbildnergabe zur Untersuchung der Zeitabhängigkeit von der Chelatbildnerapplikation wurden verworfen. Der Grund für die Abänderung des Versuchsverlaufs ist in Kapitel 4 beschrieben.

Zunächst wurde einer Versuchsgruppe eine viermalige D-PA-Gabe, einer anderen eine viermalige Ca-DTPA-Gabe jeweils vor und die fünfte am Tage der Pb-210-Injektion verabfolgt. An einer dritten Gruppe wurde die Wirkung einer einmaligen, am 0. Tag (d.h. Tag der Pb-210-Injektion) injizierten Ca-DTPA-Gabe und an einer weiteren Versuchsgruppe die einer einmaligen, am 1. Tag nach Pb-210-Injektion verabfolgten Ca-DTPA-Gabe untersucht und ausgewertet. Die Tiere wurden jeweils am 3. Tag nach der letzten Chelatbildnergabe getötet und sezziert. Entsprechend waren auch die beiden Kontrollgruppen angesetzt und zwar eine, die 3 Tage und eine zweite, die 4 Tage nach Pb-210-Aktivitätsapplikation getötet wurde.

Die nächsten Versuchs-Tiergruppen erhielten am 0., 1., 2., 3., 4., 7., 8., 9., 10. und 11. Tag nach Pb-210-Injektion eine Gabe von je 100 μ Mol der Chelatbildner D-PA oder Ca-DTPA oder Zn-DTPA.

Die letzten Versuchsgruppen erhielten am 7., 8., 9., 10. und 11. Tag nach Pb-210-Injektion jeweils 100 μ Mol der Chelatbildner D-PA oder Ca-DTPA oder Zn-DTPA.

Bei den beiden letzten Versuchsgruppen erhielten die entsprechenden Kontrolltiere jeweils 1 ml physiologische Kochsalzlösung an Stelle der Chelatbildnergabe, um eine mögliche Volumenbeeinflussung auf die Pb-210-Aktivitätsausscheidung auszuschließen.

Der Ablauf der durchgeführten Tierversuche in der jeweiligen Gruppeneinteilung sei anhand von Tab. 1 zusammenfassend dargestellt:

Tiergruppe	Anzahl der Tiere	Chelatbild- nergabe ($\mu\text{Mol}/\text{Tier}$ und Tag)	Tag der Chelat= bildner= gabe (Δt)	Tag der Tötung der Tiere (Δt)
Testgruppe (unbe- handelte Tiere)	54	-	-	6h,1,2,3,4, 5,7,11,14 d
1. Gruppe:				
PA-Gabe Tag 0	24	100,50,25	0	3
Kontrolltiere	6	12,5	-	3
2. Gruppe:				
PA-Gabe Tag 1	24	100,50,25,	1	4
Kontrolltiere	6	-	-	4
3. Gruppe:				
(vorzeitige Chelatbildner= gaben)				
PA	6	100	-4,-3,-2 $\updownarrow$	3
Ca-DTPA	6	100	-1,0 $\updownarrow$	3
Ca-DTPA-Gabe Tag 0	6	100	0	3
Kontrolltiere	6	-	-	3
4. Gruppe:				
Ca-DTPA-Gabe Tag 1	6	100	1	4
Kontrolltiere	6	-	-	4
5. Gruppe:				
Pa	10	100	0,1,2,3, $\updownarrow$	14
Ca-DTPA	10	100	4,7,8,9, $\updownarrow$	14
Zn-DTPA	10	100	10,11 $\updownarrow$	14
Kontrolltiere	10	-	-	14
6. Gruppe:				
PA	7	100	7,8, $\updownarrow$	14
Ca-DTPA	7	100	9,10, $\updownarrow$	14
Zn-DTPA	7	100	11 $\updownarrow$	14
Kontrolltiere	9	-	-	14

2.4. Messung der Pb-210-Aktivität

2.4.1. Radionuklid: Pb-210

Die Verwendung von Pb-210 markiertem, isotopisch verdünntem Blei zur Untersuchung der Wirkung von Chelatbildnern auf die Kinetik von Blei ist deshalb sehr günstig, da Pb-210 mit einer Halbwertszeit von ~ 22 a verhältnismäßig lang= lebzig ist und sein Zerfall Gamma-Quanten einer Energie von 47 keV emittiert (30). Die Messung des Gamma-Strahlenspek= trums ermöglicht damit eine Bestimmung der Gesamtkörper= aktivität am lebenden Tier. Darüber hinaus entfällt die aufwendige Aufbereitung der einzelnen Organproben, wie dies bei einem reinen Beta-Strahler der Fall wäre.

2.4.2. Meßgeräte

Die Messung der Pb-210-Gesamtkörperaktivität wurde mit einem Tier-Ganzkörperzähler durchgeführt (s.a. BERNER (31)). Es ist ein mit 5 cm dicken Bleiwänden allseitig abgeschirm= ter Raum, an dessen Decke ein 3" $\varnothing$ 3" NaJ (Tl) Kristall an= gebracht ist. Die Ratten wurden in einer unterhalb des Kristalls am Boden der Tierganzkörpermeßkammer aufgestellten Plastikbox gemessen. Sowohl Höhe des Kristalls als auch Standort der Tierbox unter dem Kristall waren bei allen durchgeführten Messungen gleich. Die Messung der Pb-210- Organaktivität erfolgte in einem sog. Bohrlochdetektor, (s.a. KAUL (32)). Es handelt sich hierbei um einen 3" $\varnothing$ 3" NaJ (Tl) Kristall mit Bohrloch, dessen Innendurchmesser 25 mm und dessen Tiefe 50 mm beträgt.

Zur Impulshöhenanalyse wurde ein Vielkanal-Impulshöhen= analysator verwendet, dessen Kernspeicher in zwei Hälften zu je 256 Kanälen geteilt werden konnte. In der ersten Hälfte wurde das Gamma-Strahlenspektrum der Pb-210-Aktivität der jeweiligen Meßprobe (Gesamtkörper oder Organprobe) über 1 Minute aufgenommen, in der zweiten Hälfte konnten die Impulsraten im Bereich des 47 keV "photopeak" des Pb-210 aufsummiert werden. Das Pb-210-Impulshöhenspektrum konnte sowohl analog am Oszilloskop angezeigt als auch digital auf einer Fernschreibmaschine ausgedruckt werden. Ebenfalls

digital konnte auch das Integral über den Photopeak des Pb-210 mit Hilfe der Fernschreibmaschine ausgegeben werden. Die folgende Abbildung 1 soll schematisch den Aufbau der Meßanordnung wiedergeben.

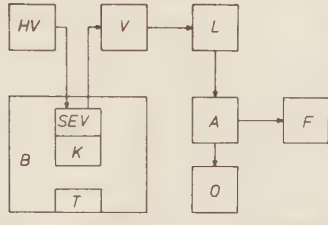


Abb. 1: Schematischer Aufbau der Meßanordnung zur Bestimmung der Gesamtkörperretention von inkorporierten Radionukli- den bei Tieren (s. BERNER (31), KAUL (32)); B=Bleikammer, T=Tierbox mit Ratte, K=Szintillationskristall, SEV=Sekundärelektronenvervielfacher, HV=Hochspannung, V=Vorverstärker, L=Linearverstärker, A=Vielkanal-Impulshöhenanalysator, O=Oszilloskop, F=Fernschreibmaschine.

2.4.3. Energiekalibrierung

Zur Energiekalibrierung der Spektrometer wurden folgende Radionuklide herangezogen:

Pb-210:	47 keV
Am-241:	60 keV
Co-57:	120 keV

Das Gamma-Strahlenspektrum einer Pb-210-Standardlösung ist in der folgenden Abb. 2 dargestellt:

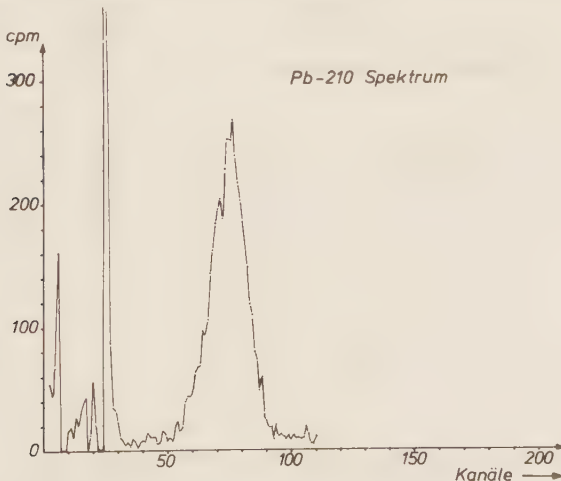


Abb. 2: Gamma-Strahlenspektrum einer Pb-210-Standardlösung.

Die Integration der Impulsraten als Maß für die Pb-210-Aktivität wurde beim Tierganzkörperzähler zwischen den Kanälen 50-95 (entsprechend 32-59 keV), beim Bohrloch zwischen den Kanälen 35-75 (entsprechend 31-60 keV) durchgeführt.

2.4.4. Füllhöhenkalibrierung

Beim Tier-Ganzkörperzähler waren die Höhe des Kristalls wie auch der Standort der Tierbox zum Kristall für alle Versuche gleich gehalten worden, so daß die Bestimmung eines geometrieabhängigen Kalibrierungsfaktors entfiel. Da die Organproben aber Höhenunterschiede in den Reagenzplastikröhrchen aufwiesen, war es notwendig, eine "füllhöhenabhängige" Kalibrierung mit einer Pb-210-Standardlösung für den Bohrlochkristall vorzunehmen. Die Abhängigkeit des Kalibrierungsfaktors von der Füllhöhe der Pb-210 Standardlösung ist in Abbildung 3 dargestellt. Die Berechnung der Pb-210-Aktivität der Organproben erfolgte durch Multiplikation des füllhöhenabhängigen Kalibrierungsfaktors K (pCi/cpm) mit der gemessenen Impulsrate Z (cpm).

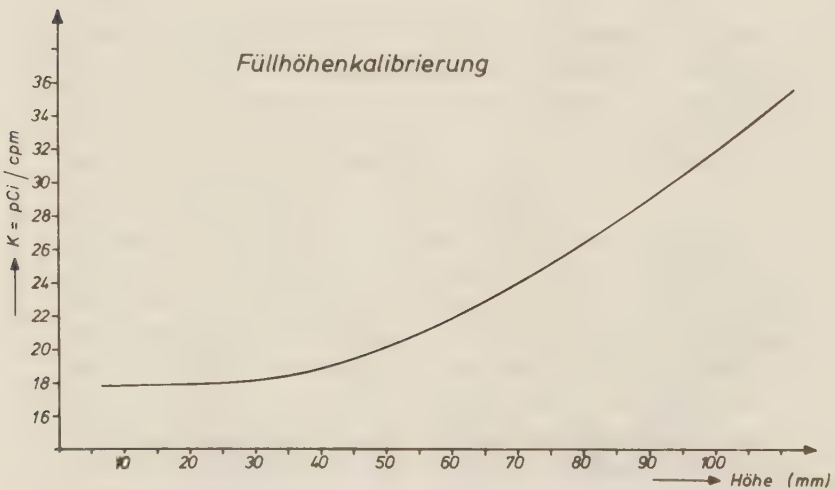


Abb. 3: Verlauf der Füllhöhenabhängigkeit des Kalibrierungsfaktors beim Bohrlochdetektor.

2.4.5. Fehlerberechnung

Wie schon erwähnt, wurden jeder Ratte 0,5 ml einer isotopisch verdünnten Pb-210 Lösung mit einer Aktivität von etwa 20 μCi einmalig injiziert. Die den Tieren verabreichte Aktivität wurde durch Messen von Injektionsproben im Bohrlochkristall ermittelt und gleich 100 % gesetzt; die Injektionsproben wurden mit der für alle Versuche verwendeten Injektionsspritze entnommen.

Der 100 %-Wert für den Tier-Ganzkörperzähler wurde 2-5 Minuten nach Injektion bei jeder Ratte gemessen. Die dabei auftretenden Schwankungen der Impulsraten ergaben den Meßfehler für den Tier-Ganzkörperzähler, der für die einzelnen Versuchsgruppen zwischen $\pm 1,9$ % und $\pm 5,7$ % lag.

In diesem Meßfehler sind Meßplatzfehler (etwa 1 %), Injektionsfehler und statistischer Fehler der einzelnen Zählraten enthalten. Der Meßplatzfehler ist durch die tägliche Energiekalibrierung und die Standortungenauigkeit der Ratte in der Tierbox bedingt. Der Injektionsfehler tritt bei jeder Injektion auf, z.B. kann beim Injizieren und nach Injektion durch Bluttröpfen Aktivität verloren gehen, oder es können schon beim Aufziehen der Injektionsspritze Aktivitätsunterschiede durch geringfügige Volumenunterschiede auftreten.

Der Meßfehler für die Messung der Organproben setzt sich aus dem Meßplatzfehler des Bohrlochdetektors und dem Fehler, der bei der Bestimmung der injizierten Aktivität auftrat, zusammen; der Meßplatzfehler des Bohrlochkristalls beträgt 0,2 %.

3. Ergebnisse

3.1. Vorbemerkungen

Die einmalige i.v. Injektion der isotopisch verdünnten Pb-210-Lösung wurde von den Ratten weitgehend vertragen, während der Versuche verstarben insgesamt 3 Tiere. Bei 7 Tieren wurde die Aktivität unsauber in die Schwanzvene injiziert, sie gelangte damit nicht restlos in die Blutbahn, sondern verblieb im Schwanzgewebe (was nachträglich nach Sektion der Tiere durch Messung der einzelnen Organe und der Schwanzaktivität festgestellt werden konnte), so daß diese Tiere nachträglich aus den Versuchsgruppen eliminiert werden mußten (die Anzahl der Tiere in den einzelnen Versuchsgruppen ist in den Ergebnistabellen vermerkt). Der erste Urin nach der einmaligen Pb-210-Injektion war bei vielen Ratten blutig tingiert, in den ersten Tagen war auch bei manchen Ratten Durchfall zu beobachten. Sonst traten bei den Tieren keine sichtbaren körperlichen Schäden auf, allerdings fiel gegen Ende der 14-tägigen Versuche bei manchen Ratten eine zunehmende Körperschwächung auf, die sich durch müdes und träges Verhalten äußerte. Bei der Sektion der Ratten waren die Organe makroskopisch - soweit wir es beurteilen konnten - pathologisch nicht verändert, nur die Milz war bei vielen Tieren klein mit z.T. gelb-weißlichen (nekrotischen?) Anteilen.

Von den 6 Ratten, denen im Vorversuch die Pb-210-Lösung intraperitoneal injiziert worden ist, verstarben zwei Tiere kurz vor der Sektion am 14. Tag, die übrigen Tiere wiesen starke Verwachsungen im Bauchraum auf.

Bei den folgenden Ergebnissen beziehen sich sämtliche prozentualen Angaben der Aktivität auf die am Tag 0 applizierte Aktivität.

Die Werte für Skelett und Blut wurden nach den üblichen Standards berechnet: Der Pb-210-Gehalt des Skeletts wurde dem 20-fachen eines Femurs (8,28), das Blutvolumen entsprechend 7,3 % des Körpergewichts gleichgesetzt (28).

3.2. Gesamtkörper- und Organverteilungskinetik von isotopisch verdünntem Pb-210 über 14 Tage (Testgruppe)

Gesamtkörper

Die Gesamtkörperretention von Pb-210 nach i.v. Injektion

ist in Abbildung 4 und in Tabelle 2 dargestellt. Die kontinuierliche Abnahme von Pb-210 im Gesamtkörper ist wie folgt charakterisiert: Nach 2 Tagen sind nur noch 75 %, nach 5 Tagen etwa 50 % der injizierten Aktivität im Gesamtkörper vorhanden. Zwischen dem 9. und 14. Tag ist der Abfall nur noch gering (insgesamt etwa 3,5 %), wobei in den letzten 3 Tagen (12. - 14. Tag) der Abfall kleiner als 1 % ist. Nach 14 Tagen sind im Gesamtkörper der Tiere nur noch $39,0 \% \pm 2,4 \%$ der ursprünglich injizierten Aktivität vorhanden.

Blut

6 Std. nach Injektion sind im Blut der Tiere nur noch etwa 10 %, nach 1 Tag bereits weniger als 1 %, nach 11 Tagen weniger als 0,1 % und nach 14 Tagen $0,039 \pm 0,013 \%$ der ursprünglich applizierten Pb-210-Aktivität vorhanden (Abb. 5 und Tab. 3).

Leber

6 Std. nach Injektion befinden sich bereits 55 % der Pb-210-Gesamtaktivität in der Leber, die Aktivität nimmt stetig ab, nach 2 Tagen sind nur noch etwa 20 %, nach 5 Tagen nur noch 11,5 %, nach 14 Tagen $2,83 \pm 0,63 \%$ vorhanden (Abb. 6 und Tab. 3).

Skelett

Im Skelett sind 6 Stunden nach Injektion 6 %, nach 1 Tag bereits über 10 %, nach 7 Tagen etwa 20 % und nach 14 Tagen $21,8 \pm 1,9 \%$ der ursprünglich injizierten Aktivität angereichert (Abb. 7 und Tab. 3).

(Die Werte für den 4. und 5. Tag sind nicht verzeichnet, da versehentlich die Tibia zur Messung herangezogen wurde; von einer Extrapolation auf den Femur und das Skelett wurde Abstand genommen).

Nieren

Die Pb-210-Aktivität steigt von 3,29 % nach 6 Std. bis auf 7 % nach dem 2. Tag an und fällt dann stetig ab, ist nach dem 7. Tag nur noch etwas über 1 % und beträgt nach dem 14. Tag schließlich noch $0,39 \pm 0,08 \%$ (Abb. 8 und Tab. 3).

Milz

In der Milz sind die geringsten Aktivitätsschwankungen zu

verzeichnen; der Wert nach 6 Std. ist mit 2,82 % nur etwas niedriger als der Höchstwert nach dem 2. Tag mit 3,54 %; nach 14 Tagen sind noch 1,37 % $\pm$ 0,32 % der injizierten Pb-210-Aktivität in der Milz enthalten (Abb. 9 und Tab. 3).

Lunge

In der Lunge liegen die Werte in den ersten drei Tagen um 0,7 % und fallen dann stetig ab, betragen nach 5 Tagen etwas über 0,3 % und nach 14 Tagen 0,113 % $\pm$ 0,034 % (Abb. 10 und Tab. 3).

3.3. I. Gruppe: PA-Gabe Tag 0 (d.h. Tag der Pb-210-Injektion)

Bei der Penicillamingabe zum Zeitpunkt der Pb-210-Aktivitätsapplikation sind für die vier Konzentrationen 12,5 μ Mol, 25 μ Mol, 50 μ Mol und 100 μ Mol pro ml (entsprechend pro Tier) im Vergleich zu den Kontrolltieren sowohl im Gesamtkörper als auch in den Organen keine statistisch gesicherten Unterschiede zu verzeichnen. Die Werte für den Gesamtkörper schwanken am Tötungstag (Δt :3d) zwischen 53,3 % $\pm$ 7,3 % und 56,3 % $\pm$ 4,3 % (s. Abb. 11 und Tab. 5). Für die einzelnen Organe ergab sich:

Blut zwischen	0,347 %	$\pm$ 0,066 %	und	0,475 %	$\pm$ 0,134 %
Leber "	14,1 %	$\pm$ 2,5 %	und	18,4 %	$\pm$ 1,7 %
Skelett "	13,3 %	$\pm$ 2,00 %	und	15,8 %	$\pm$ 3,4 %
Nieren "	2,64 %	$\pm$ 0,62 %	und	3,68 %	$\pm$ 1,00 %
Milz "	1,97 %	$\pm$ 0,53 %	und	3,14 %	$\pm$ 0,43 %
Lunge "	0,344 %	$\pm$ 0,124 %	und	0,536 %	$\pm$ 0,119 %

(s. Abb. 12 - 17 und Tab. 6)

3.4. II. Gruppe: PA-Gabe Tag 1 (d.h. 1 Tag nach Pb-210-Injektion)

Bei der Penicillinamingabe einen Tag nach der Pb-210-Applikation konnten auch hier für die vier verschiedenen Konzentrationen im Vergleich zu den Kontrolltieren im Gesamtkörper sowie in den Organen keine statistisch gesicherten Unterschiedefestgestellt werden. Die Werte für den Gesamtkörper schwanken am Tötungstag (Δt :4d) zwischen 51,8 % $\pm$ 1,8 % und 54,9 % $\pm$ 1,9 % (s. Abb. 18 und Tab. 7), für die einzelnen Organe:

Blut	zwischen	0,249 %	$\pm$ 0,022 %	und	0,373 %	$\pm$ 0,083 %
Leber	"	13,8 %	$\pm$ 1,9 %	und	17,2 %	$\pm$ 4,3 %
Skelett	"	15,4 %	$\pm$ 1,1 %	und	18,1 %	$\pm$ 3,2 %
Nieren	"	1,59 %	$\pm$ 0,43 %	und	2,36 %	$\pm$ 0,57 %
Milz	"	2,23 %	$\pm$ 0,94 %	und	2,91 %	$\pm$ 0,71 %
Lunge	"	0,242 %	$\pm$ 0,022 %	und	0,374 %	$\pm$ 0,121 %

(s. Abb. 19 - 24 und Tab. 8)

3.5. III. Gruppe: 4-malige PA-Gabe vor und die 5. am Tag der Pb-210-Injektion; 4-malige Ca-DTPA-Gabe vor und die 5. am Tag der Pb-210-Injektion; Ca-DTPA-Gabe am Tag der Pb-210-Injektion

Bei der 4-maligen PA-Gabe von 100 μ Mol vor und der 5. am Tag der Pb-210-Injektion entsprechen die Ergebnisse innerhalb der Streubreite denen der Kontrollgruppe. Eine Aussage über eine Wirkung kann deshalb nicht getroffen werden; eine Beurteilung der Ergebnisse wird durch die höheren Werte für die Standardabweichung erschwert (Tab. 9).

Auch die 4-malige Ca-DTPA-Gabe von 100 μ Mol vor und die 5. am Tag der Pb-210-Injektion hat eine eindeutige Wirkung des Chelatbildners nicht bestätigen können. Zwar ist ein Unterschied in der Gesamtkörperretention 54,1 % $\pm$ 14,0 % im Vergleich zu den Kontrolltieren 64,1 % $\pm$ 11,3 % zu verzeichnen, die sehr hohe Standardabweichung läßt jedoch kein eindeutiges Urteil zu (Tab. 9). Bei der Organretention der Pb-210-Aktivität ist nur bei der Leber ein Unterschied festzustellen: 16,0 % $\pm$ 6,2 % bei den behandelten Tieren im Vergleich zu 21,3 % $\pm$ 4,9 % bei den Kontrolltieren. Aber auch hier ist die Standardabweichung zu hoch, um von einer deutlichen Wirkung des Chelatbildners sprechen zu können (Tab. 11).

Für die Ca-DTPA-Gabe von 100 μ Mol am Tag der Pb-210-Injektion ist das gleiche zu sagen: Ein Unterschied im Vergleich zu den Kontrolltieren ist weder bei der Gesamtkörperretention noch bei den Organretentionen festzustellen (Tab. 10 und 12).

3.6. IV. Gruppe: Ca-DTPA-Gabe Tag 1

Bei der Ca-DTPA-Gabe von 100 μ Mol 1 Tag nach Pb-210-Injektion ist im Vergleich zu den Kontrolltieren in der Gesamtkörper- wie auch in der Organretention der Pb-210-Aktivität kein Unterschied zu verzeichnen (Tab. 13 und 14).

3.7. V. Gruppe: 100 μ Mol Chelatbildnergabe Tag 0, 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11

3.7.1. PA-Gruppe (100 μ Mol-Gabe Tag 0, 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11) (Abb. 25, 26, 29 und Tab. 15)

Der Retentionsverlauf der Pb-210-Aktivität für die Gesamtkörper (Abb. 26 und Tab. 15) ergab, daß bereits nach 3 Tagen nur noch $51,1 \% \pm 3,9 \%$ der ursprünglich applizierten Aktivität, nach 7 Tagen nur noch $36,9 \% \pm 3,8 \%$ vorhanden sind. Nach 14 Tagen ist das Verhältnis der Gesamtkörperaktivitäten $27,6 \% \pm 2,3 \%$ bei PA-Gabe zu $45,7 \% \pm 3,9 \%$ bei den Kontrolltieren (Abb. 29 und Tab. 15).

Auch der Pb-210-Aktivitätsgehalt der Organe nach 14 Tagen ergibt bei PA-Gabe im Vergleich zu den Kontrolltieren statistisch gesicherte Unterschiede (Abb. 30 - 35 und Tab. 16).

3.7.2. Ca-DTPA-Gruppe (100 μ Mol-Gabe Tag 0, 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11) (Abb. 25, 27, 29 und Tab. 15)

Auch hier (Abb. 27 und Tab. 15) ist ein stetiger Abfall der Pb-210-Aktivität im Gesamtkörper zu verzeichnen. Nach 4 Tagen sind nur noch $48,4 \% \pm 3,1 \%$, nach 7 Tagen $37,5 \% \pm 3,9 \%$ und nach 14 Tagen $27,4 \% \pm 3,6 \%$ der ursprünglich applizierten Aktivität vorhanden. Im Vergleich dazu liegt bei den Kontrolltieren die Gesamtkörperretention der Pb-210-Aktivität nach 14 Tagen mit $45,7 \% \pm 3,9 \%$ deutlich höher (Abb. 29 und Tab. 15).

Die Pb-210-Aktivitätsretention in den Organen ist auch deutlich geringer als bei den Kontrolltieren. Nur die

Leber mit $6,21 \% \pm 1,89 \%$ zu $6,21 \% \pm 1,60 \%$ bei den Kontrolltieren und die Nieren mit $0,307 \% \pm 0,088 \%$ zu $0,339 \% \pm 0,093 \%$ bei den Kontrolltieren weisen gleich hohen Pb-210-Aktivitätsgehalt auf (Abb. 30 - 35 und Tab. 16).

3.7.3. Zn-DTPA-Gruppe (100 μ Mol-Gabe Tag 0, 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11)

Bei Zn-DTPA-Gabe ist der Abfall der Pb-210-Aktivität im Gesamtkörper geringer als bei PA- und Ca-DTPA-Gabe, aber immer noch stärker als bei den unbehandelten Kontrolltieren. Nach 3 Tagen sind noch $62,3 \% \pm 4,5 \%$, nach 7 Tagen $46,6 \% \pm 5,7 \%$ und nach 14 Tagen $37,8 \% \pm 6,8 \%$ der ursprünglich applizierten Aktivität vorhanden gegenüber $45,7 \% \pm 3,9 \%$ bei den Kontrolltieren (Abb. 28, 29 und Tab. 15). Auch die Organe weisen einen höheren Pb-210-Aktivitätsgehalt als die Organe bei PA- und Ca-DTPA-Gabe auf. Nur der Pb-210-Aktivitätsgehalt für Blut, Leber und Skelett ist niedriger als der für die entsprechenden Organe bei den Kontrolltieren (Abb. 30 - 35 und Tab. 16).

VI. Gruppe: 100 μ Mol Chelatbildnergabe Tag 7, 8, 9, 10, 11

3.8.1. Pb-210-Gesamtkörperretention bei Chelatbildnergabe Tag 7, 8, 9, 10, 11

Die Gesamtkörperaktivität ist bei allen vier Versuchsgruppen bei einsetzender Chelatbildnergabe erst 7 Tage nach Pb-210-Injektion innerhalb der Standardabweichung gleich: Kontrolltiere $41,1 \% \pm 1,7 \%$, PA-Gruppe $41,4 \% \pm 3,0 \%$, Ca-DTPA-Gruppe $44,3 \% \pm 2,6 \%$ und Zn-DTPA-Gruppe $41,1 \% \pm 1,1 \%$. 14 Tage nach Pb-210-Aktivitätsapplikation sind keine Unterschiede der Pb-210-Gesamtkörperaktivität zu verzeichnen: Kontrolltiere $35,5 \% \pm 2,7 \%$, PA-Gruppe $34,9 \% \pm 0,3 \%$, Ca-DTPA-Gruppe $33,6 \% \pm 3,0 \%$ und Zn-DTPA $35,3 \% \pm 1,7 \%$ (Abb. 36 und Tab. 17).

3.8.2. Pb-210-Organretention bei Chelatbildnergabe Tag 7, 8, 9, 10, 11

Auch die Ergebnisse der Organmessung zeigen keine statistisch gesicherten Unterschiede (Tab. 18). Nur im Skelett wurde bei PA- und Ca-DTPA-Gabe ein geringerer Pb-210-Aktivitätsgehalt im Vergleich zu den Kontrolltieren gemessen, dafür wurde in Leber und Milz ein höherer Pb-210-Aktivitätsgehalt gefunden; die geringen Organverteilungsunterschiede für die eben genannten Chelatbildner im Vergleich zu den Kontrolltieren blieben, wie oben bereits erwähnt, ohne Einfluß auf die Pb-210-Gesamtkörperretention.

In allen Versuchen wurde nur die Kinetik der Pb-210-Gesamtkörperretention und der Pb-210-Organverteilung gemessen, auf die Messung der Ausscheidung der Pb-210-Aktivität in den Faeces und im Urin wurde bewußt verzichtet, da aus dem Abfall der Gesamtkörperaktivität auf die Ausscheidung geschlossen werden konnte. Die Bilanz der Pb-210-Gesamtkörperretention sollte im Vergleich zur Summe der Pb-210-Organaktivitäten in etwa gleich hoch sein, da mit den Organen Blut, Leber, Skelett, Nieren die Hauptspeicherorgane untersucht wurden (26, 7, 8, 9, 11).

Die vorliegenden Ergebnisse sind jedoch nicht ganz eindeutig. Es besteht eine deutliche Diskrepanz zwischen der gemessenen Pb-210-Gesamtkörperretention und der aus der Summe der Pb-210-Organaktivitäten errechneten. Die Ursachen hierfür dürften wie folgt zu erklären sein: Erstens wurden sowohl der Magen-Darm-Trakt (Faeces), die Blase mit Inhalt (Urin), als auch die übrigen Weichteilgewebe nicht gemessen; weiterhin ist wahrscheinlich die Extrapolation der Femuraktivität auf die des Gesamtskeletts mit einer Ungenauigkeit verbunden, die zu einer Unterschätzung der Pb-210-Gesamtkörperaktivität führt. Die vorliegende Extrapolation von Femur auf Gesamtskelett wurde nach dem allgemein üblichen Verhältnis Aktivität Skelett : Aktivität Femur wie 20 : 1 vorgenommen (7, 8, 28). POTT und BROCKHAUS fanden dagegen mittels Atomabsorptionsspektroskopie, daß der Bleigehalt des Skeletts

von Ratten im Verhältnis von 15 : 1 zu dem der beiden Oberschenkelknochen steht (33, S. 78).

Dirtens ist trotz größter Vorsichtsmaßnahmen bei der Haltung der Versuchstiere eine Kontamination des Fells mit Kot und Urin und damit eine Überschätzung der gemessenen Gesamtkörper-Pb-210-Aktivität nicht auszuschließen.

Die Diskrepanz zwischen der Pb-210-Gesamtkörperaktivität und der Summe der Pb-210-Organaktivitäten hat jedoch keinen Einfluß auf die Aussagekraft der Wirksamkeit der Chelatbildner: ein möglicher Fehler tritt sowohl bei den mit Chelatbildnern behandelten als auch bei den parallel hierzu untersuchten Kontrolltieren auf.

4. Diskussion

Die Ergebnisse der Testgruppe über die Organverteilungskinetik von isotopisch verdünntem Pb-210 entsprechen ungefähr den Erwartungen, wie sie aufgrund der Ergebnisse von CATSCH (8) vermutet werden konnten. Im Gegensatz zu ARONSON und HAMMOND (9) und HAMMOND et al (11), die schon nach einem Tag eine starke Aktivitätsanreicherung von mehr als 50 % im Skelett bei geringer Speicherung in der Leber gefunden haben, wurde in den vorliegenden Untersuchungen der Hauptanteil der Pb-210-Aktivität 6 Stunden und weiter nach einem Tag in der Leber nachgewiesen. Spätestens nach einem Tag setzt in der Leber, im Blut (hier schon sofort nach Injektion der Pb-210-Aktivität) und in der Lunge eine Pb-210-Aktivitätsabnahme ein; in den Nieren erreicht die Pb-210-Aktivität erst nach 1 bis 2 Tagen ihren Höchstwert, im Skelett hingegen erst wahrscheinlich nach 5 bis 7 Tagen; in der Milz sind nur geringe Aktivitätsschwankungen zu verzeichnen. Mit dem stetigen Pb-210-Aktivitätsabfall in der Leber nach einem Tag geht eine deutliche Pb-210-Aktivitätszunahme im Skelett einher. Diese Umverteilung der Pb-210-Aktivität von der Leber zum Skelett bestätigt die Vermutung von CATSCH (8), der die in den ersten Tagen nach Applikation von gewichtsmäßigen Bleimengen erfolgte Bleiablagerung in der Leber auf die Bildung von Bleikolloiden zurückführt. Die Instabilität dieser Bleikolloide, vermutet CATSCH

weiter, führt zu ihrer Mobilisierung mit anschließender Blei=ablagerung im Skelett. Während der Pb-210-Aktivitätsumver=teilung in den beiden ersten Tagen nach Pb-Applikation bei gleichzeitiger Pb-210-Aktivitätsabnahme im Gesamtkörper bleibt die Pb-210-Blutkonzentration relativ konstant (Tab. 4). (In der Tabelle 4 ist die Pb-210-Aktivität im Blut wie in der Diagnostik von Bleivergiftungen üblich in $\mu\text{gPb}/100 \text{ ml Blut}$ umgerechnet worden). Nach 5 bis 7 Tagen nimmt der Blutblei=spiegel deutlich ab und erreicht nach 14 Tagen den Wert von $17,5 \mu\text{gPb}/100 \text{ ml Blut}$. (Dieser Wert liegt z.B. im Normalbe=reich, der für den Menschen angegeben wird (34)). Der Zeit=punkt der abgeschlossenen Organablagerung ist frühestens nach 7 Tagen zu erwarten; dieser Zeitpunkt wäre zu wählen, wenn man die Wirkung einer erst spät einsetzenden Chelatbildner=therapie untersuchen will.

An dieser Stelle sei festgestellt, daß ein Vergleich der nach=folgenden Ergebnisse mit Ergebnissen aus Untersuchungen, die mit trägerfreien Pb-Nuklidlösungen vorgenommen wurden (7, 8), nur bedingt möglich ist.

Es wurden Untersuchungen mit den Chelatbildnern D-PA, Ca-DTPA und Zn-DTPA mit dem Ziel durchgeführt, die Wirksamkeit der genannten Chelatbildner bei der Ausscheidungsintensivierung von isotopisch verdünntem Pb-210 in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Chelatbildnerapplikation und dessen Konzentration zu er=mitteln. Die Wirksamkeit W (auch in vivo-Effektivität genannt) eines Chelatbildners L bei der Dekorporation eines Radiometalls M ist dabei durch den sog. Effektivitätsquotienten

$$W = \frac{\% \text{ M im Organ (oder Gesamtkörper) nach Injektion von L}}{\% \text{ M im Organ (oder Gesamtkörper) von Kontrolltieren}}$$

definiert (8, 5).

Die Ergebnisse mit einmaligen D-PA-Gaben am Tag 0, d.h. un=mittelbar nach der Pb-210-Inkorporation und 1 Tag danach für die Konzentrationen 12,5, 25, 50 und $100 \mu\text{Mol/ml}$ ergaben keinerlei Hinweis auf eine Pb-210 ausscheidungsintensivierende Wirkung: Sowohl bei der Pb-210-Gesamtkörper- als auch bei der Pb-210-Organretention waren keine statistisch gesicherten

Unterschiede zu den parallel zu den Versuchstiergruppen untersuchten Kontrolltieren zu beobachten. Eine Wirksamkeit des D-PA unter diesen Versuchsbedingungen ließ sich somit nicht feststellen.

Die oben definierte Wirksamkeit W eines Chelatbildners ist proportional der Effektivitätskonstanten E des Chelatbildners:

$$E = \frac{[ML]}{[M]}$$

Diese drückt das Verhältnis von chelierten zu nicht chelierten Metallionen aus (35, 8, 5). Für isotopisch verdünnte Radiometallionen bzw. für stabile, in höherer Konzentration vorliegende Metallionen gilt:

$$E = \frac{K_{ML}^M [L]_{\text{tot}}}{\alpha_L + K_{CaL}^{Ca} [Ca] + K_{ML}^M [M]}$$

wobei $[L]_{\text{tot}}$ die Konzentration des Chelatbildners, $[M]$ die Konzentration des Metalls und $[Ca]$ die Konzentration endogener Ca^{2+} -Ionen ist und K_{ML}^M bzw. K_{CaL}^{Ca} die Chelatstabilitätskonstanten der M-bzw. Ca-Chelate bedeuten. Dabei ist vorausgesetzt, daß im physiologischen pH-Bereich nur die 1 : 1 M- und Ca-Chelate gebildet werden. α_L ist der den Einfluß des pH auf die Chelatstabilität berücksichtigende Verteilungskoeffizient (5). Die Chelatstabilitätskonstante K_{ML}^M ist definiert als

$$K_{ML}^M = \frac{[ML]}{[M] + [L]}$$

sie ist vereinfachend betrachtet die Gleichgewichtskonstante der Reaktion $M + L \rightleftharpoons ML$ (35). Die Chelatstabilitätskonstante drückt aus, wie groß die Affinität des Chelatbildners zum betreffenden Metallion ist.

Für die Effektivität eines Chelatbildners sind somit die Konzentration des Chelatbildners wie auch die Konzentration des zu chelierenden Metalls von entscheidender Wichtigkeit. Bei den vorliegenden Ergebnissen der einmaligen Gabe des D-PA war dessen Konzentration verhältnismäßig niedrig im Vergleich zur

Pb-Menge von 6 mgPb/Tier (entsprechend etwa 30 $\mu\text{MolPb/Tier}$) der isotopisch verdünnten Pb-210-Lösung. Die entsprechenden äquimolaren Verhältnisse (für die vier genannten Konzentrationen) des D-PA zum Pb waren $>2:1$, $>1:1$, $1: <2$ und $1: <4$. Für die DTPA von 100 μMol ist das Verhältnis zum Pb $>4:1$.

Aufgrund der Ergebnisse mit D-PA am Tag 0 und Tag 1 wurde auf weitere, die Zeitabhängigkeit darstellende Untersuchungen mit den vier genannten Konzentrationen des D-PA verzichtet. Eine Wirksamkeit bei späteren D-PA-Gaben war ebenfalls nicht zu erwarten. Deshalb wurden die folgenden Untersuchungen nur noch mit 100 $\mu\text{Mol/Tier}$ der einzelnen Chelatbildner durchgeführt. Zunächst wurde die Wirksamkeit einer mehrmaligen, noch vor Pb-210-Aktivitätsapplikation begonnenen Chelatbildnergabe untersucht. Dabei sollte die Möglichkeit eines längeren Verbleibs der Chelatbildner im Organismus berücksichtigt werden. CATSCH (5) berichtet z.B., daß bei DTPA-Gabe zwar kleine, aber immer noch effektive DTPA-Fractionen im Körper oder in bestimmten Organen über längere Zeit zurückgehalten werden. Weiter findet PLANAS-BOHNE (28) bei PA-Gabe, daß eine Fraktion des Penicillamin an Plasmaproteine gebunden wird und somit nicht am ersten Tag ausgeschieden wird. Auch WEI und SASS-KORTSAK (36) berichten, daß ein Teil des aufgenommenen Penicillamin im Körper gebunden wird. Da diese Fraktionen der Chelatbildner im Organismus nicht frei vorliegen und somit nicht sofort wirksam werden, eine Tötung der Tiere aber einheitlich bei allen Versuchen schon 3 Tage nach Chelatbildnergabe durchgeführt wurde, sollte durch die mehrmalige, vorzeitige Chelatbildnergabe diese Möglichkeit der Chelatbildnerbindung durch Absättigung ausgeschlossen werden, so daß dann die letzte Chelatbildnergabe voll wirksam im Sinne der Chelatbildung werden konnte.

Die Ergebnisse der mehrmaligen vorzeitigen sowie der letzten am Tag der Pb-210-Applikation verabreichten Chelatbildnergabe waren wegen der starken Schwankungen der einzelnen Werte (die Standardabweichungen für die Gesamtkörperretention nach 3 Tagen waren bei Pa-Gabe $\pm 14,7\%$, bei Ca-DTPA-Gabe $\pm 1,40\%$ und bei den Kontrolltieren $\pm 11,3\%$) nicht eindeutig für oder

gegen eine Ausscheidungsintensivierung zu werten: z. B. bei der vorzeitigen Ca-DTPA-Gabe haben von 5 Tieren (das 6. Tier der Gruppe ist am 2. Tag verstorben) 3 Tiere eine Wirkung erkennen lassen. Bei Mittelwertbildung der Ergebnisse dieser 3 Tiere zeigen sich deutlich niedrigere Werte für die Pb-210-Gesamtkörper- und -Organretention im Vergleich zu den Kontrolltieren: so beträgt die Pb-210-Gesamtkörperretention bei den Versuchstieren $41,8 \% \pm 3,7 \%$ im Vergleich zu $64,1 \pm 11,3 \%$ bei den Kontrolltieren. Dies entspricht einer Ausscheidungssteigerung der Pb-210-Aktivität von 53,3 %. Betrachtet man dagegen die Ergebnisse aller 5 Tiere, so ergibt sich für die Gesamtkörperretention ein Wert von $54,1 \% \pm 14,0 \%$; die dabei errechnete Ausscheidungssteigerung von 18,5 % kann aufgrund der hohen Standardabweichung sowohl der Ca-DTPA behandelten als auch der Kontrolltiere nur vermutet werden. Der Wert für die gesteigerte Pb-210-Aktivitätsreduktion im Gesamtkörper bzw. in den betreffenden Organen und damit für die Ausscheidungssteigerung errechnet sich dabei nach der Formel

$$S = \frac{K-B}{B} \cdot 100 \%$$

Dabei bedeutet S die prozentuale Ausscheidungssteigerung bzw. Aktivitätsreduktion im Gesamtkörper bzw. in einem Organ, K den prozentualen Gehalt des Metalls im Gesamtkörper bzw. im betreffenden Organ der Kontrolltiere und B den prozentualen Gehalt des Metalls im Gesamtkörper bzw. im betreffenden Organ der mit Chelatbildnern behandelten Tiere.

Bei einmaliger Ca-DTPA-Gabe von 100 μ Mol am Tag 0 ist der Wert für die Pb-210-Gesamtkörperretention mit $59,2 \pm 7,3 \%$ gegenüber $64,1 \pm 11,3 \%$ bei den Kontrolltieren etwas niedriger, die Werte für die Pb-210-Organretention weisen jedoch keine wesentlichen Unterschiede auf; eine Wirkung der Chelat-

bildnergabe kann auch hier ebenfalls nicht eindeutig entschieden werden. Bei Ca-DTPA-Gabe von 100 μ Mol am Tag 1 gilt das Gleiche wie für den Tag 0: die Pb-210-Gesamtkörperretention ist mit $52,7 \pm 4,9$ % gegenüber $55,9 \pm 6,0$ % bei den Kontrolltieren zwar geringfügig niedriger, bei der Pb-210-Organretention sind die Werte dagegen vergleichbar. Zusammenfassend ist für die Versuche mit einer einmaligen Chelatbildnergabe festzustellen, daß eine Zeit- und Konzentrationsabhängigkeit der Chelatbildnergabe für eine ausscheidungsintensivierende Wirkung von Pb-210 aus dem Gesamtkörper und den Organen bei Applikation einer isotopisch verdünnten Pb-210-Lösung unter Zusatz von 6 mg Pb/Tier nicht aufgezeigt werden konnte.

Um überhaupt eine Wirkung der genannten Chelatbildner bei dieser hohen Pb-Menge von 6 mg Pb/Tier der isotopisch verdünnten Pb-210-Lösung nachzuweisen, wurde in den letzten Versuchen die Wirkung einer mehrmaligen Chelatbildnergabe von tägl. 100 μ Mol/Tier untersucht. Schon nach 5-maliger Chelatbildnergabe (begonnen am Tag 0) war eine deutliche Wirkung zu erkennen. Die Pb-210-Gesamtkörperretention nach 7 Tagen betrug für die untersuchten Chelatbildner: PA: $36,9 \pm 3,8$ %, Ca-DTPA: $37,5 \pm 3,9$ %, Zn-DTPA: $46,6 \pm 5,7$ % im Vergleich zu $54,2 \pm 3,5$ % bei den Kontrolltieren. Das ergibt eine Ausscheidungssteigerung bei PA von 46,6 %, bei Ca-DTPA von 44,4 % und bei Zn-DTPA von 16,3 %. Eine erneut 7 Tage nach erfolgter Pb-210-Inkorporation einsetzende 5-malige Chelatbildnergabe sollte die Wirkung nach abgeschlossener Pb-Verteilung im Organismus aufzeigen. Die Werte für die Pb-210-Gesamtkörperretention nach 14 Tagen waren wie folgt:

PA: $27,6 \pm 2,3$ %, Ca-DTPA: $27,6 \pm 3,6$ %, Zn-DTPA: $37,8 \pm 6,8$ % im Vergleich zu $45,7 \pm 3,9$ % bei den Kontrolltieren. Dies entspricht einer ausscheidungsintensiv-

renden Wirkung von 65,5 % bei PA-Gabe, von 65,6 % bei Ca-DTPA-Gabe und von 20,8 % bei Zn-DTPA. Die Pb-210-ausscheidungsintensivierende Wirkung konnte hiermit im Vergleich zu der nach 7 Tagen gemessenen Wirkung zwar gesteigert werden, aber die Steigerung um nur noch 4 - 20 % im Vergleich zur erzielten Wirkung von 16,3 % bis 46,6 % nach 7 Tagen war deutlich geringer geworden. Dieses Ergebnis ließ vermuten, daß eine erst später einsetzende Chelatbildnertherapie eine, wenn auch nur geringe Pb-210-Ausscheidungsintensivierung bei den Ratten bewirkt. Im eben genannten Versuch war die Organablagerung der Pb-210-Aktivität nach 7 Tagen aufgrund der vorangegangenen Chelatbildnergaben von 0 bis 4. Tag vermutlich noch nicht abgeschlossen, so daß die erneut nach 7 Tagen einsetzende Chelatbildnertherapie noch wirksam werden konnte. Zur Bestätigung der oben genannten Vermutung wurden in einer letzten Versuchsgruppe die jeweiligen Chelatbildner erst 7 Tage nach Pb-210-Inkorporation an 5 aufeinanderfolgenden Tagen appliziert.

Es zeigte sich, daß bei den mit Chelatbildnern behandelten Tieren sowohl in der Pb-210-Gesamtkörper- als auch in der Pb-210-Organretention nur geringfügige Unterschiede im Vergleich zu den Kontrolltieren erzielt werden konnten (s. Tab. 17, 18 u. Abb. 36). Dies bedeutet, daß dem Chelatbildner bei einer chronischen Pb-Intoxikation eine, wenn überhaupt, nur geringe Wirksamkeit in Bezug auf die Mobilisierung der im Organismus abgelagerten Pb-210-Restaktivität zuzuordnen ist. Diese Beobachtung steht nicht im Widerspruch zu Ergebnissen von CATSCH (8), der bei einer späten Verabreichung der Chelatbildner nach Applikation von isotopisch verdünntem Pb-210 (3 mg Pb/Tier) eine bessere Wirkung aufzeigen konnte als bei isotopisch verdünntem Pb-210 und früher Verabreichung. Bei CATSCH ist die späte Verabreichung schon nach 48 Std. erfolgt und spätestens nach 168 Std. beendet worden; der Zeitpunkt der späten Verabreichung fiel somit noch in die Phase

der Umverteilungsvorgänge des Pb-210 im Organismus von der Leber zum Skelett. TREGUBENKO (7) berichtet dagegen bei Versuchen an Ratten mit trägerfreiem Pb-210 bei Ca-DTPA-Gaben von 100 μ Mol am 8. und 13. Tag nach Pb-210-Applikation von einer Erhöhung der Aktivitätsausscheidung im Urin von 0,85 % am 7. Tag auf 2,23 % am 8. Tag bzw. 0,21 % am 12. Tag auf 1,10 % am 13. Tag; das entspricht einer Mehrausscheidung von etwa 1,38 % am 8. Tag und 0,89 % am 13. Tag. Bezogen auf die Gesamtkörperretention bedeutet dies aber nur eine unwesentliche Wirkung der Ca-DTPA-Gabe.

Die aus den beiden letzten Versuchsreihen gewonnenen Ergebnisse werfen zwei Fragen auf:

1. Wie ist die Wirksamkeit der Chelatbildner in Bezug auf die vom Organismus aufgenommene Pb-Gesamtmenge?
2. Ist eine erst spät nach Pb-Ablagerung in den Organen einsetzende Therapie beim Menschen überhaupt noch sinnvoll?

Da uns jegliche Erfahrungen auf dem Gebiet der Therapie der Bleivergiftung beim Menschen fehlen, sind wir auf Angaben aus der Literatur angewiesen. Daß dort eine Wirksamkeit der Chelatbildner vorlag, ist aus den klinischen Untersuchungen (37, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 38, 20) zu ersehen: die Wirksamkeit der Chelatbildner wurde u. a. anhand der Abnahme des Blutbleiwertes und Steigerung der Bleiausscheidung im Urin festgestellt. Allerdings wurde diese Wirksamkeit nie in Relation zur tatsächlichen Größe der Bleimenge im Organismus gesehen. NIEMANN z. B. berichtet von einigen Therapiefällen mit Ca-ÄDTA, wo 10 - 20 Jahre nach Abklingen einer akuten Bleivergiftung noch Depots aus dem Knochen mobilisiert werden konnten, er macht allerdings über die mobilisierte Bleimenge und die Größe der Bleidepots keine Angaben (19) .

Die Frage nach der Wirksamkeit der Chelatbildner bei der

Bleiausscheidung in Bezug auf die im Organismus gespeicherte Pb-Gesamtmenge können wir anhand unserer Ergebnisse bei früh (noch vor Organablagerung des Bleis) einsetzender Chelatbildnertherapie mit positivem Urteil beantworten: es sind statistisch gesicherte Unterschiede in der Pb-210-Gesamtkörper- und Organretention zwischen Chelatbildner-behandelten Tieren und Kontrolltieren zu verzeichnen. Dabei zeigen D-PA und Ca-DTPA etwa gleich starke Pb-ausscheidungsintensivierende Wirkung, Zn-DTPA ist dagegen weniger wirksam. Es ist aber im Vergleich zu Ca-DTPA weniger toxisch (5, 21)

Die zweite Frage, ob eine späte, erst nach Organablagerung des Bleis einsetzende Therapie beim Menschen mit den genannten Chelatbildnern überhaupt sinnvoll ist, muß nach unseren Ergebnissen mit nein beantwortet werden. Eine Therapie nur zur Ausschwemmung vermuteter Bleidepots bei sonst nicht sicherer Pb-Intoxikationssymptomatik ist abzulehnen, zumal nach unseren Ergebnissen bei chronischen Pb-Intoxikationen, wenn überhaupt, nur minimale Bleimengen in den Depots chelatiert und aus dem Organismus ausgeschieden werden.

5. Zusammenfassung:

In der Therapie von Schwermetallintoxikationen und zur Dekorporierung radioaktiver Metallionen werden Chelatbildner eingesetzt. Als augenblicklich wirksamste Mittel in der Therapie der Bleivergiftung werden die Chelatbildner: ÄDTA (Äthylendiamintetraessigsäure), DTPA (Diäthylentriaminpentaessigsäure) und D-PA (Penicillamin) angesehen. In den vorliegenden Untersuchungen sollte die Wirkungsweise von D-PA, dem Trinatrium-Kalzium-Chelat der DTPA ($\text{Na}_3\text{Ca-DTPA}$) und dem Trinatrium-Zink-Chelat der DTPA ($\text{Na}_3\text{Zn-DTPA}$) in Abhängigkeit vom Zeitpunkt ihrer Applikation sowie in Abhängigkeit von ihrer Konzentration bei der Ausscheidung von Blei untersucht werden.

Die Untersuchungen wurden an Ratten durchgeführt, denen eine Bleivergiftung durch eine einmalige intravenöse Gabe einer isotopisch verdünnten Pb-210-Lösung (20 μCi Pb-210 unter Zusatz von 6 mg Pb als Bleiacetat) gesetzt wurde. Es wurden die Gesamtkörperkinetik (durch tägliche Ganzkörpermessung) und die Kinetik der Organverteilung (durch Tötung der einzelnen Gruppen von Tieren zu verschiedenen Zeitpunkten und Messung der Pb-210-Aktivität in den Organen: Skelett, Leber, Milz, Nieren, Lunge, Blut) gemessen. Die Konzentrationsabhängigkeit der Wirkung der genannten Chelatbildner wurde für eine einmalige intraperitoneale Gabe zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Pb-Inkorporation im Konzentrationsbereich zwischen 12,5 und 100 $\mu\text{Mol/ml}$ untersucht.

Die Ganzkörper- und die Organverteilungskinetik der Pb-210-Aktivität der Kontrolltiere entsprach den in der Literatur mitgeteilten Ergebnissen. Eine zeit- und konzentrationsabhängige Wirkung einer einmaligen Chelatbildnerappli-

kation ließ sich nicht aufzeigen. Der Grund hierfür dürfte in der im Verhältnis zur Konzentration der Chelatbildner hohen applizierten Bleimenge zu sehen sein. Andererseits mußte aber bei den Tieren eine Pb-Intoxikation gesetzt und die Konzentration der Chelatbildner der bei der Therapie am Menschen angeglichen werden.

Der Schwerpunkt der Untersuchungen wurde deshalb auf die Bestimmung der Wirkung einer mehrmaligen Chelatbildnergabe bei nur einer Konzentration (100 $\mu\text{Mol/ml}$) der genannten Chelatbildner gelegt. Es zeigte sich, daß bei sofortiger Chelatbildnergabe und in den unmittelbar auf die Pb-Applikation folgenden Tagen die Ausscheidung des Bleis durch Gabe von Chelatbildnern bis zu 65 % bestiegt werden kann. Eine erst nach 7 Tagen einsetzende mehrmalige Gabe der Chelatbildner ließ dagegen keine Ausscheidungsintensivierung erkennen.

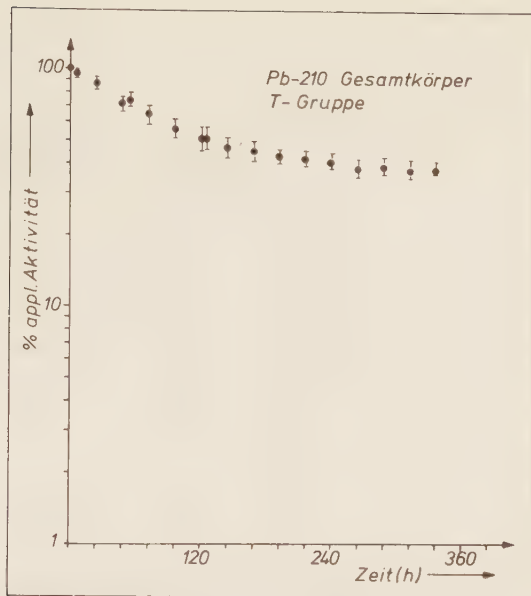
Die Diskussion der Ergebnisse läßt das Urteil zu, daß bei akuter Bleivergiftung eine frühe, noch in der Phase der Umverteilung des Bleis im Organismus stattfindende Chelatbildnertherapie eine deutliche Steigerung der Bleielimination aus dem Organismus bewirkt. Ist dagegen die Bleiablagerung in den Organen als abgeschlossen zu betrachten, dann haben die genannten Chelatbildner keine nennenswerte Wirkung auf die Verringerung des Bleidepots in den Organen.

6. Anhang

6.1. Kurven und Tabellen der Gesamtkörper- und Organverteilungskinetik von Pb-210 in Ratten (S. 37 - 41).

6.2. Kurven und Tabellen der Gesamtkörperretention und der Organverteilung von Pb-210 in Ratten nach Chelatbildnergaben und in Kontrolltieren (S. 42 - 61).

Abb.: 4



Δt	N	%Pb-210	Δt	N	%Pb-210	Δt	N	%Pb-210
0	48	100 4,3	4	30	56,6 6,2	9	12	42,5 3,0
6h	48	96,5 4,5	5	6	51,6 5,6	10	12	41,3 2,8
1	43	88,8 6,1	5(+6h)	18	51,6 5,5	11	12	38,9 3,1
2	9	72,3 5,1	6	18	47,1 4,5	12	6	39,9 2,8
2(+7h)	30	74,6 6,3	7	18	46,0 4,7	13	6	39,7 3,6
3	35	65,3 6,2	8	12	43,3 2,7	14	6	39,0 2,4

Tab.: 2

Abb. 4 und Tab. 2: Pb-210-Gesamtkörperretention (in % der applizierten Pb-210-Aktivität) bei Ratten nach i.v. Injektion von Pb-210 + 6 mg Pb; Δt : Tage nach Pb-210-Applikation, N: Anzahl der Tiere.

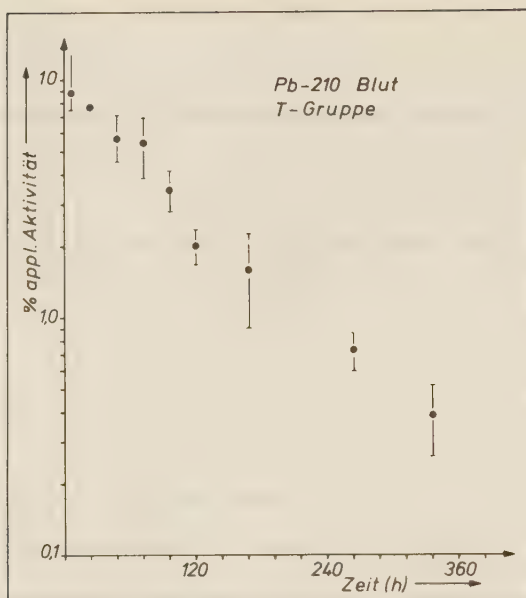


Abb.: 5

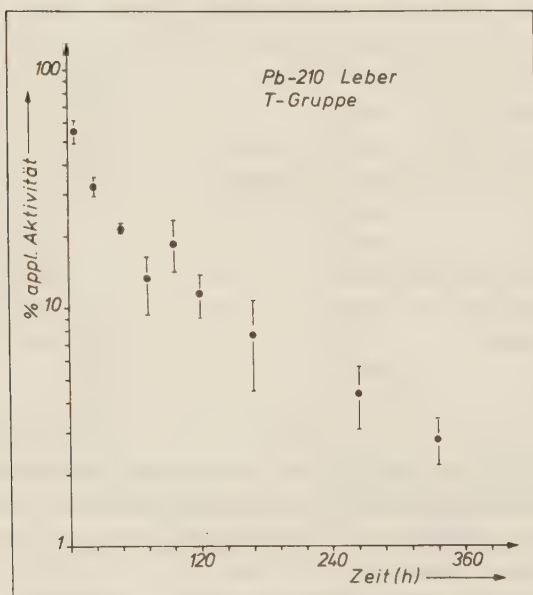


Abb.: 6

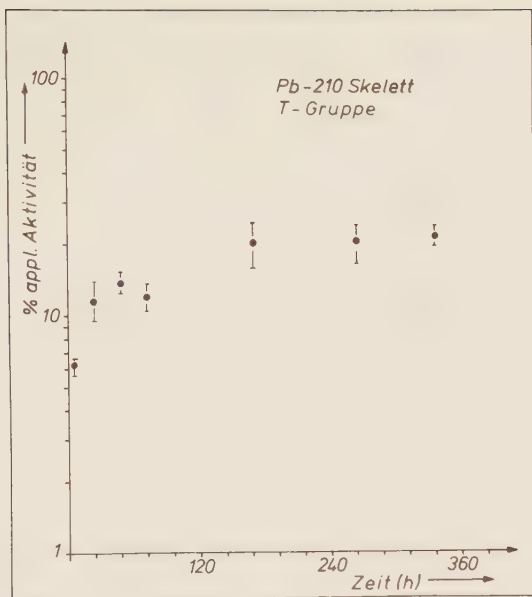


Abb.: 7

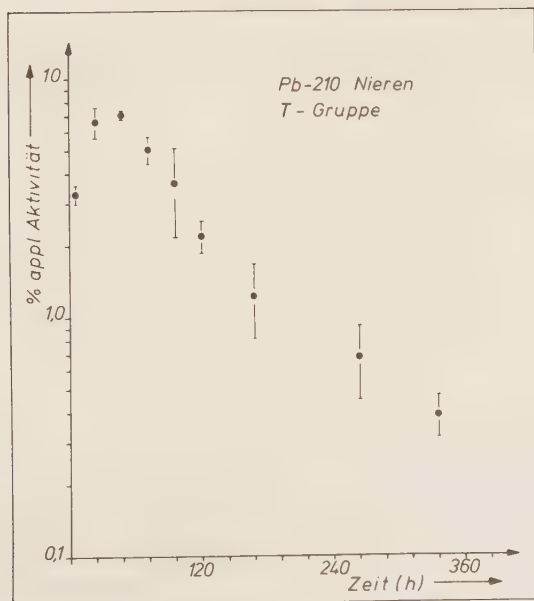


Abb.: 8

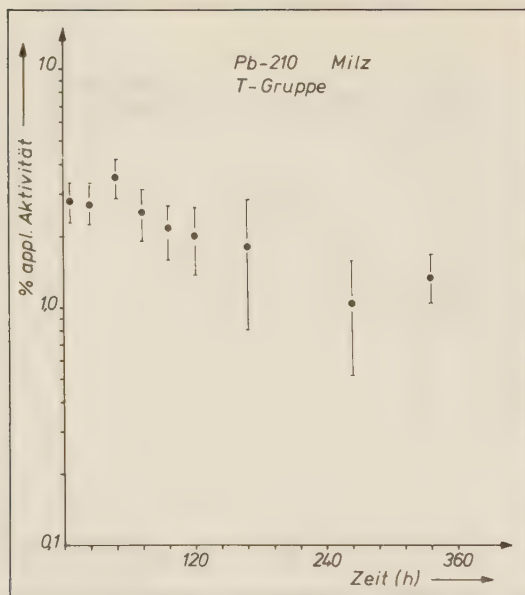


Abb.: 9

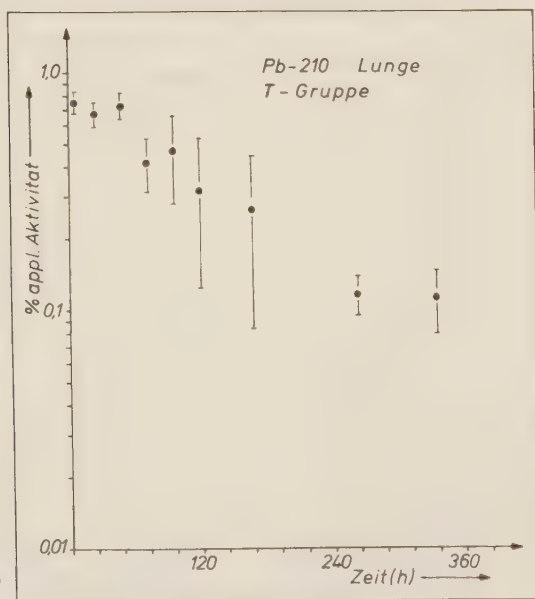


Abb.: 10

Δt	N	BLUT	LEBER	SKELETT	NIEREN	MILZ	LUNGE
6h	5	8,96 1,46	55,06 5,80	6,16 0,50	3,29 0,29	2,82 0,54	0,754 0,077
1	4	0,769 0,010	32,40 3,04	11,57 2,42	6,60 0,99	2,75 0,61	0,670 0,081
2	4	0,577 0,125	21,41 1,31	13,89 1,34	7,00 0,32	3,54 0,66	0,735 0,092
3	5	0,541 0,157	13,24 3,94	12,04 1,69	5,02 0,71	2,53 0,63	0,424 0,110
4	6	0,346 0,067	18,85 4,77	-----	3,61 1,45	2,19 0,50	0,470 0,190
5	6	0,200 0,033	11,55 2,42	-----	2,18 0,34	2,01 0,63	0,318 0,194
7	6	0,160 0,069	7,70 3,20	20,39 4,61	1,23 0,41	1,83 1,02	0,266 0,022
11	6	0,073 0,014	4,38 1,29	20,84 3,15	0,68 0,23	1,05 0,54	0,117 0,022
14	6	0,039 0,013	2,83 0,63	21,87 1,91	0,39 0,08	1,37 0,32	0,113 0,034

Tab.: 3

Tab. 3 und Abb. 5-10: Pb-210-Gehalt der Organe (in % der applizierten Pb-210-Aktivität) bei Ratten nach i.v. Injektion von Pb-210 + 6 mg Pb; Δt : Tage nach Pb-210-Applikation, N: Anzahl der Tiere.

Δt	μg Pb/100ml Blut	Δt	μg Pb/100ml Blut	Δt	μg Pb/100ml Blut
0	44761,9	3	242,2	11	32,7
6h	4010,6	4	154,9	14	17,5
1	344,2	5	89,5		
2	258,3	7	71,6		

Tab.: 4

Tab. 4: Pb-Gehalt des Blutes bei Ratten nach i.v. Injektion von Pb-210 + 6 mg Pb; Δt : Tage nach Pb-210-Applikation. Der Pb-Gehalt des Blutes (in % der applizierten Pb-210-Aktivität (s. a. Tab. 3) ist hier, wie in der Diagnostik von Bleivergiftungen üblich, in μg Pb/100 ml Blut umgerechnet worden.

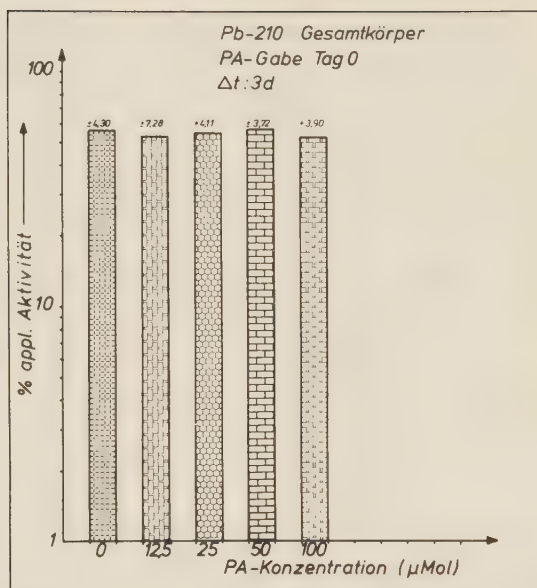


Abb.: 11

Δt	K	12,5	25	50	100
	100	100	100	100	100
	5,0	4,0	5,3	4,8	3,7
6h	94,3	89,9	91,0	91,4	90,6
	1,7	2,2	2,0	2,2	3,1
1	80,1	81,0	79,5	82,5	76,9
	2,5	4,8	4,1	5,4	3,9
2	68,0	66,5	66,4	66,5	62,0
	4,2	8,1	3,7	1,5	5,0
3	56,3	53,4	54,7	56,4	53,6
	4,3	7,3	4,1	3,7	3,9

Tab.: 5

Abb. 11 und Tab. 5: Pb-210-Gesamtkörperretention (in % der applizierten Pb-210-Aktivität) bei Ratten nach i.v. Injektion von Pb-210 + 6 mg Pb und nach i.p. Injektion von 12,5-100 μMol D-PA am Tag 0 (am Tag der Pb-210-Applikation); Δt : Tage nach Pb-210-Applikation, K: Kontrolltiere.

μMol	N	BLUT	LEBER	SKELETT	NIEREN	MILZ	LUNGE
K	6	0,475 0,134	18,40 1,65	15,77 3,42	3,68 1,00	2,66 0,91	0,403 0,074
12,5	6	0,382 0,123	16,76 2,57	15,14 1,76	2,85 0,35	2,06 1,03	0,395 0,077
25	6	0,366 0,079	14,13 2,51	15,51 2,09	3,15 1,10	3,14 0,43	0,454 0,133
50	6	0,417 0,081	16,00 1,89	13,34 1,98	2,90 1,17	1,97 0,53	0,344 0,124
100	6	0,347 0,066	17,61 2,01	14,25 1,48	2,64 0,62	2,41 0,77	0,536 0,119

Tab.: 6

Tab.: 6 und Abb. 12-17: Pb-210-Gehalt der Organe (in % der applizierten Pb-210-Aktivität) bei Ratten nach i.v. Injektion von Pb-210 + 6 mg Pb und i.p. Injektion von 12,5 - 100 μMol D-PA am Tag 0 (am Tag der Pb-210-Applikation); Sektion der Tiere 3 Tage nach Pb-210-Applikation, K: Kontrolltiere, N: Anzahl der Tiere.

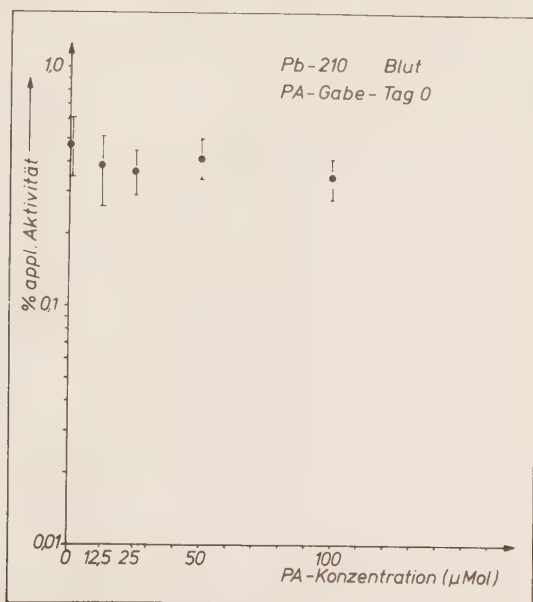


Abb.: 12

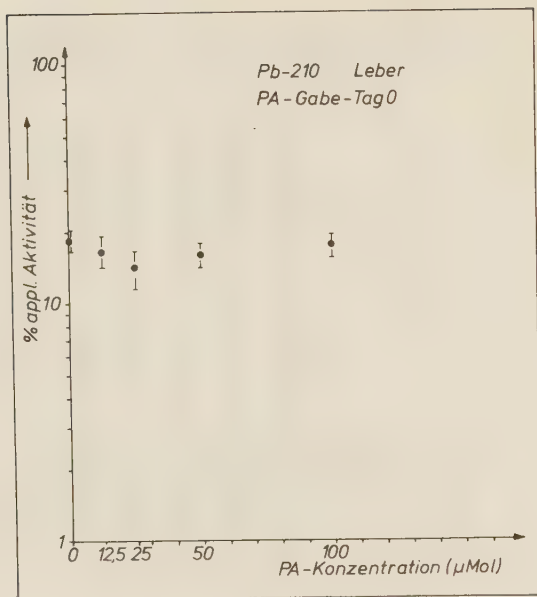


Abb.: 13

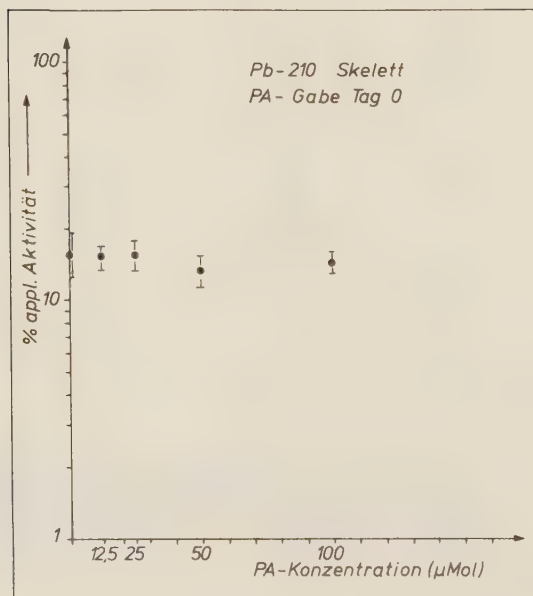


Abb.: 14

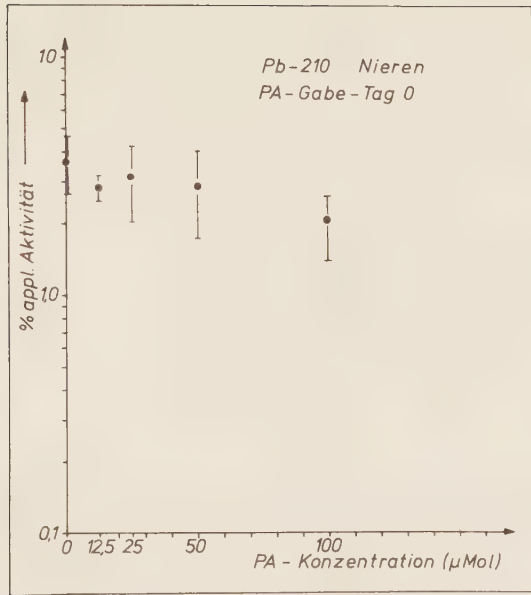


Abb.: 15

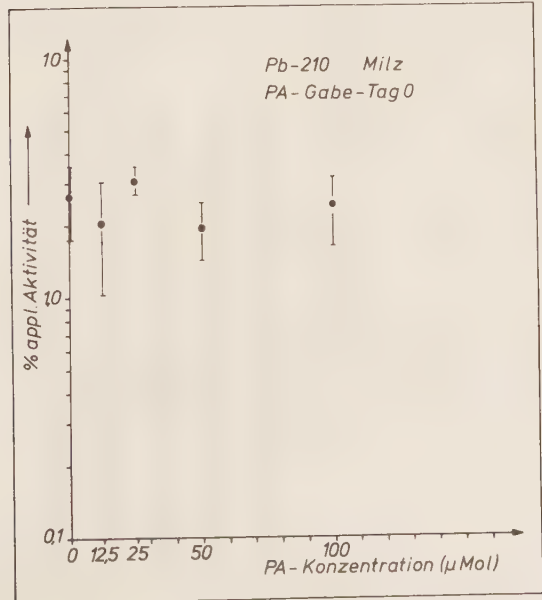


Abb.: 16

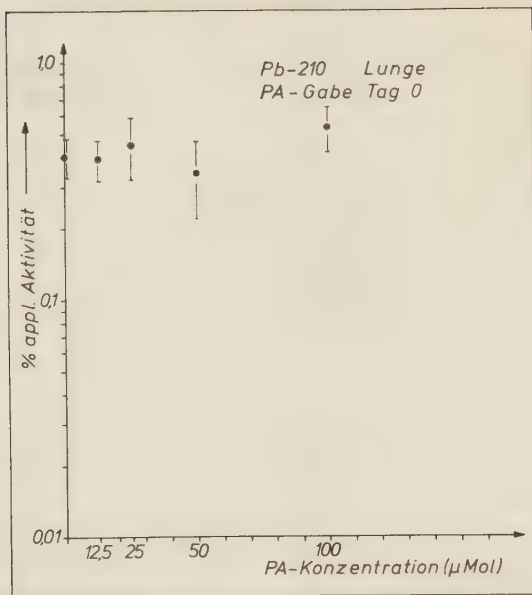


Abb.: 17

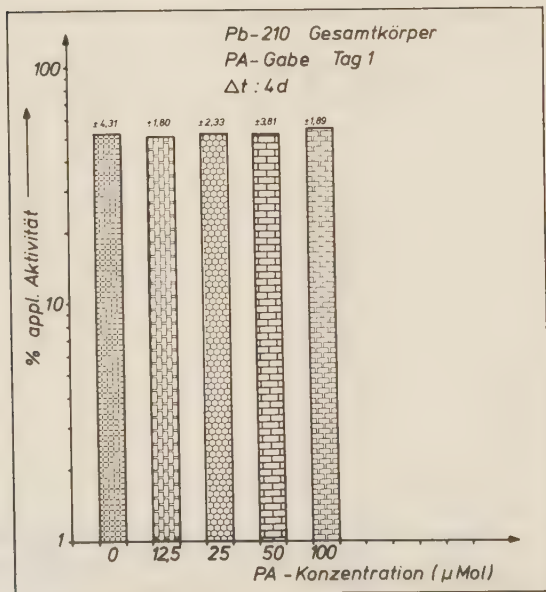


Abb.: 18

Δt	K	μMol			
		12,5	25	50	100
0	100	100	100	100	100
	4,3	5,3	2,2	2,8	1,9
6h	94,6	94,3	96,8	95,6	97,2
	2,0	1,5	3,1	2,6	3,8
1	84,1	83,6	87,6	90,0	91,1
	3,9	3,0	5,5	5,2	3,0
2	69,5	67,0	70,0	67,8	68,2
	3,0	2,0	5,0	4,5	6,6
3	59,3	57,1	59,2	58,4	61,2
	3,8	2,2	2,9	4,7	1,3
4	53,4	51,9	52,6	52,4	54,9
	4,3	1,8	2,3	3,8	1,9

Tab.: 7

Tab. 7 und Abb. 18: Pb-210-Gesamtkörperretention (in % der applizierten Pb-210-Aktivität) bei Ratten nach i.v. Injektion von Pb-210 + 6 mg Pb und nach i.p. Injektion von 12,5-100 μMol D-PA 1 Tag nach Pb-210-Applikation; Δt : Tage nach Pb-210-Applikation, K: Kontrolltiere.

μMol	N	BLUT	LEBER	SKELETT	NIEREN	MILZ	LUNGE
K	6	0,249 0,022	14,34 1,18	15,42 1,10	2,36 0,57	2,31 0,71	0,337 0,176
12,5	6	0,281 0,058	17,22 4,30	17,81 1,85	1,59 0,43	2,88 0,81	0,277 0,053
25	6	0,373 0,083	13,84 1,89	16,68 2,11	2,02 0,62	2,91 0,71	0,242 0,022
50	6	0,275 0,076	14,78 0,97	18,17 3,21	2,29 0,96	2,23 0,94	0,258 0,051
100	6	0,256 0,025	16,71 1,34	17,31 3,74	2,14 0,52	2,31 0,62	0,374 0,121

Tab.: 8

Tab. 8 und Abb.19-24 Pb-210-Gehalt der Organe (in % der applizierten Pb-210-Aktivität) bei Ratten nach i.v. Injektion von Pb-210 + 6 mg Pb und nach i.p. Injektion von 12,5-100 μMol D-PA 1 Tag nach Pb-210-Applikation; Sektion der Tiere: 4 Tage nach Pb-210-Applikation, K: Kontrolltiere, N: Anzahl der Tiere.

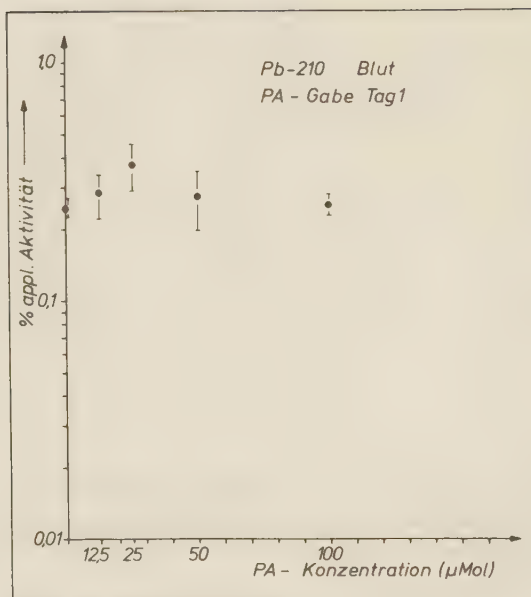


Abb. : 19

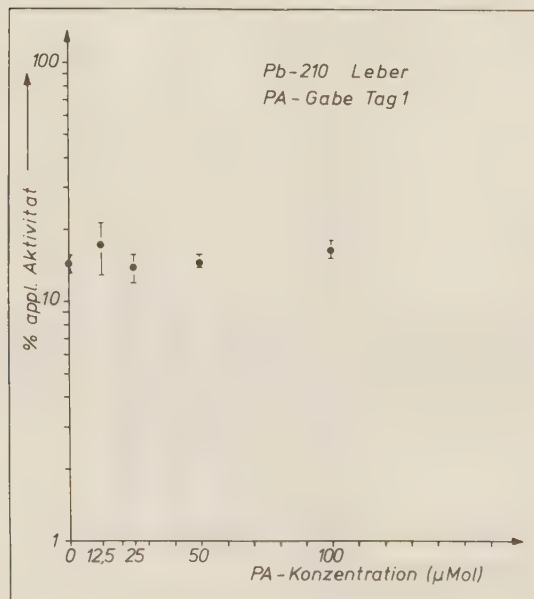


Abb. : 20

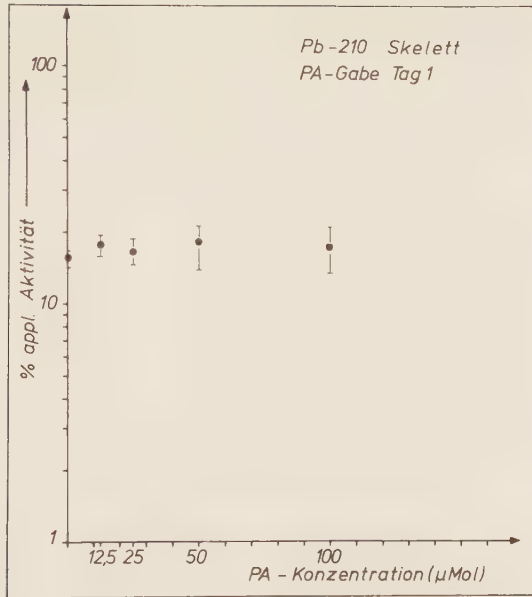


Abb.: 21

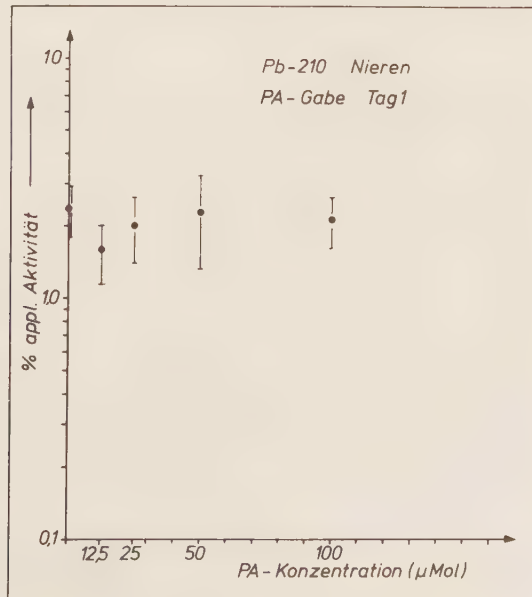


Abb.: 22

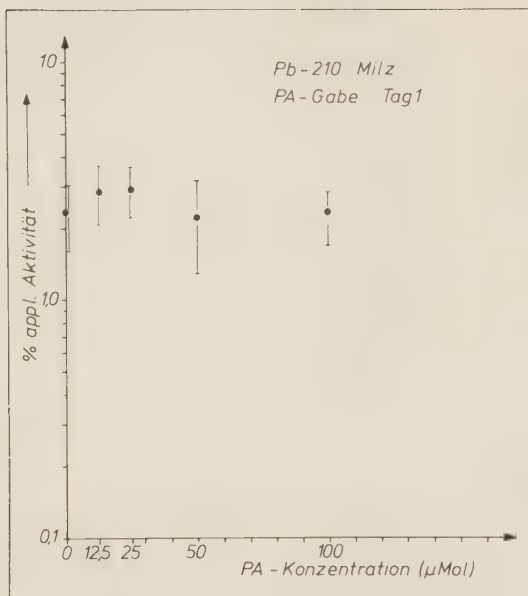


Abb.: 23

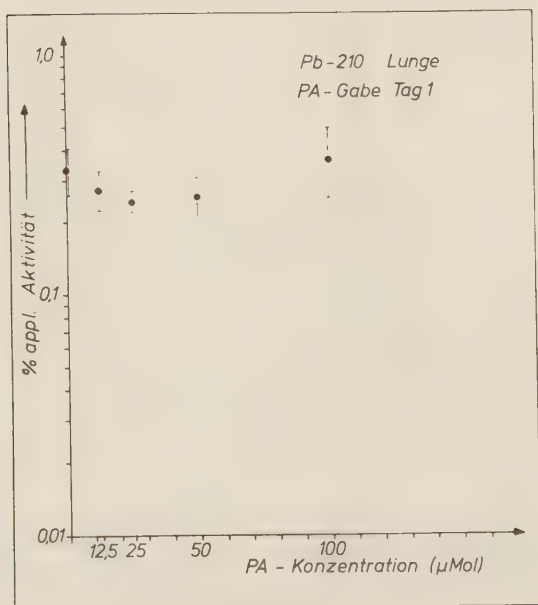


Abb.: 24

Δt	K	PA	Ca-DTPA
0	100 4,5	100 3,3	100 3,9
6h	99,4 3,3	89,8 4,1	74,7 18,5
1	86,3 8,0	76,4 7,6	69,0 13,4
2	71,6 8,8	71,9 12,2	60,0 12,8
3	64,1 11,3	65,6 14,7	54,1 14,0

Tab.: 9

Δt	K	Ca-DTPA
0	100 4,5	100 3,6
6h	99,4 3,3	88,5 5,3
1	86,3 8,0	77,0 4,1
2	71,6 8,8	65,2 5,3
3	64,1 11,3	59,2 7,3

Tab.: 10

Tab. 9: Pb-210-Gesamtkörperretention (in % der applizierten Pb-210-Aktivität) bei Ratten nach i.v. Injektion von Pb-210 + 6 mg Pb und Chelatbildnergabe (100 μ Mol D-PA bzw. Ca-DTPA) am Tag -4, -3, -2, -1 und 0 vor Pb-210-Applikation; Δt : Tage nach Pb-210-Applikation, K: Kontrolltiere.

Tab.10: Pb-210-Gesamtkörperretention (in % der applizierten Pb-210-Aktivität) bei Ratten nach i.v. Injektion von Pb-210 + 6 mg Pb und i.p. Ca-DTPA-Gabe von 100 μ Mol am Tag 0 (am Tag der Pb-210-Applikation); Δt : Tage nach Pb-210-Applikation, K: Kontrolltiere.

CHELAT-BILDNER	N	BLUT	LEBER	SKELETT	NIEREN	MILZ	LUNGE
K	6	0,335 0,052	21,30 4,93	13,72 0,67	3,76 0,88	2,48 0,67	0,691 0,230
PA	6	0,449 0,090	20,47 7,09	15,13 5,06	1,40 0,66	2,40 1,22	0,394 0,108
Ca-DTPA	5	0,333 0,052	15,99 6,22	12,92 1,70	3,79 1,13	2,39 1,75	0,583 0,253

Tab.: 11

Tab. 11: Pb-210-Gehalt der Organe (in % der applizierten Pb-210-Aktivität) bei Ratten nach i.v. Injektion von Pb-210 + 6 mg Pb und Chelatbildnergabe (100 μ Mol D-PA bzw. Ca-DTPA) am Tag -4, -3, -2, -1 und 0 vor Pb-210-Applikation; Sektion der Tiere: 3 Tage nach Pb-210-Applikation, K: Kontrolltiere, N: Anzahl der Tiere.

CHELAT-BILDNER	N	BLUT	LEBER	SKELETT	NIEREN	MILZ	LUNGE
K	6	0,335 0,052	21,30 4,93	13,72 0,67	3,76 0,88	2,48 0,67	0,691 0,230
Ca-DTPA	6	0,347 0,061	19,66 5,06	12,34 2,92	4,45 0,69	2,76 0,61	0,625 0,129

Tab.: 12

Tab. 12: Pb-210-Gehalt der Organe (in % der applizierten Pb-210-Aktivität) bei Ratten nach i.v. Injektion von Pb-210 + 6 mg Pb und i.p. Ca-DTPA-Gabe von 100 µMol am Tag 0 (am Tag der Pb-210-Applikation); Sektion der Tiere: 3 Tage nach Pb-210-Applikation, K: Kontrolltiere, N: Anzahl der Tiere.

Δt	K	Ca-DTPA
0	100 2,5	100 3,6
6h	95,9 4,4	99,5 3,9
1	83,8 5,3	84,0 6,7
2	69,9 6,2	69,6 5,4
3	61,2 6,6	60,4 4,0
4	55,9 6,0	52,7 4,9

Tab.: 13

Tab. 13: Pb-210-Gesamtkörperretention (in % der applizierten Pb-210-Aktivität) bei Ratten nach i.v. Injektion von Pb-210 + 6 mg Pb und i.p. Ca-DTPA-Gabe von 100 µMol 1 Tag nach Pb-210-Applikation; Δt: Tage nach Pb-210-Applikation K: Kontrolltiere.

CHELAT-BILDNER	N	BLUT	LEBER	SKELETT	NIEREN	MILZ	LUNGE
K	6	0,364 0,122	13,94 3,13	15,92 3,21	2,72 0,96	2,46 0,68	0,289 0,056
Ca-DTPA	6	0,242 0,021	15,01 2,23	14,85 1,36	1,98 0,35	2,58 0,88	0,420 0,109

Tab.: 14

Tab. 14: Pb-210-Gehalt der Organe (in % der applizierten Pb-210-Aktivität) bei Ratten nach i.v. Injektion von Pb-210 + 6 mg Pb und i.p. Ca-DTPA-Gabe von 100 µMol 1 Tag nach Pb-210-Applikation; Sektion der Tiere: 4 Tage nach Pb-210-Applikation, K: Kontrolltiere, N: Anzahl der Tiere.

Δt	K	PA	Ca-DTPA	Zn-DTPA
0	100 4,5	100 2,4	100 3,4	100 5,6
6h	94,1 5,7	92,7 5,1	88,5 3,5	92,4 3,0
1	91,6 4,1	80,4 3,6	80,4 3,8	85,7 3,7
2	77,9 4,3	62,5 3,2	64,9 4,1	75,6 6,4
3	71,0 2,7	51,1 3,9	56,2 5,8	62,3 4,5
4	62,6 3,8	46,1 4,0	48,4 3,1	55,7 5,3
5	57,2 3,9	41,3 4,3	41,9 4,4	51,0 6,3
6	54,6 3,9	38,3 4,2	39,7 4,0	47,2 5,9
7(-8h)	54,2 3,5	36,9 3,8	37,5 3,9	46,6 5,7
8(-4h)	50,0 3,4	33,0 4,1	33,6 3,4	43,9 6,5
9	49,4 3,5	32,5 2,7	33,3 3,7	41,9 5,6
10	48,1 3,4	30,2 3,0	30,9 4,5	40,7 6,3
11	46,7 3,2	29,0 3,2	28,2 3,0	38,8 7,1
13	46,1 3,8	29,2 2,3	27,9 3,0	37,2 6,3
14(-8h)	45,7 3,9	27,6 2,3	27,6 3,6	37,8 6,8

Tab.: 15

Tab. 15 und Abb. 25 - 29: Pb-210-Gesamtkörperretention (in % der applizierten Pb-210-Aktivität) bei Ratten nach i.v. Injektion von Pb-210 + 6 mg Pb und i.p. Chelatbildnergabe (100 μ Mol D-PA, Ca-DTPA bzw. Zn-DTPA) am Tage 0, 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 und 11 nach Pb-210-Applikation; Δt : Tage nach Pb-210-Applikation, K: Kontrolltiere.

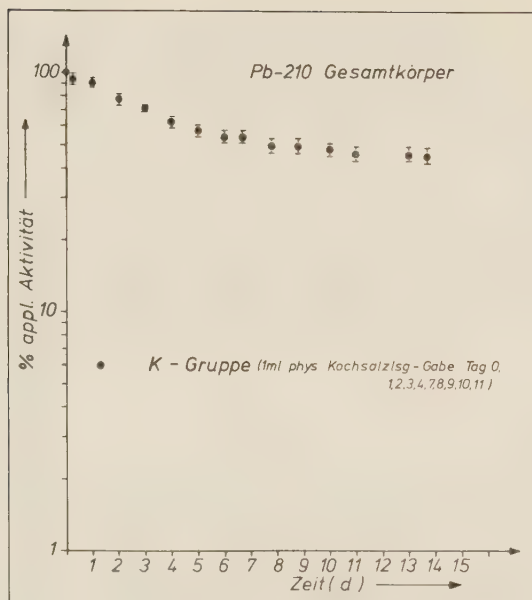


Abb.: 25

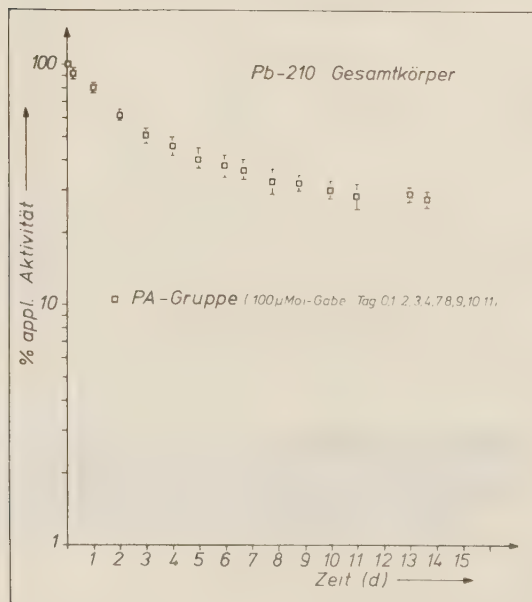


Abb.: 26

Abb.: 27

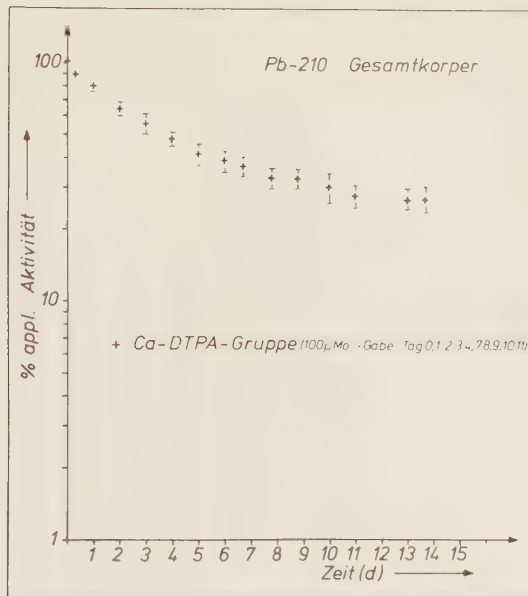
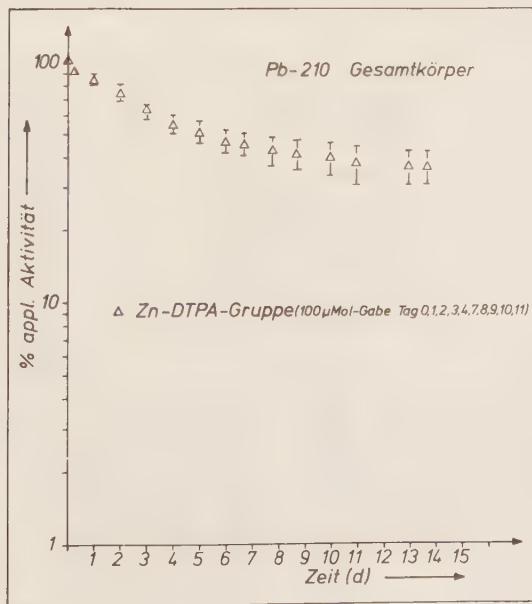


Abb.: 28



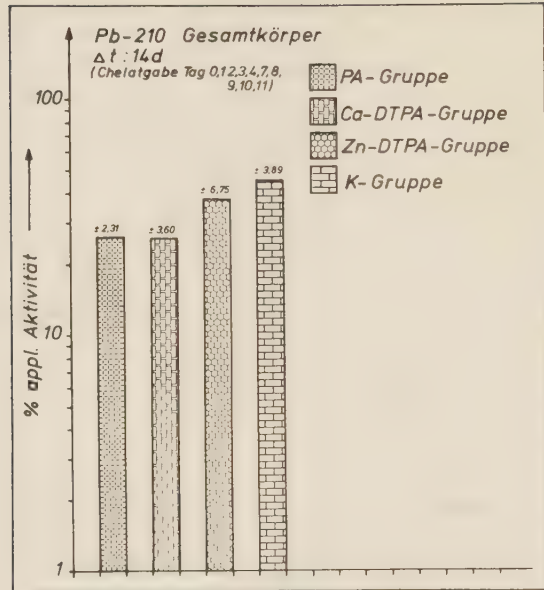


Abb.: 29

CHELAT-BILDNER	N	BLUT	LEBER	SKELETT	NIEREN	MILZ	LUNGE
K	9	0,0665	6,21	20,27	0,339	4,38	0,190
		0,0248	1,60	3,95	0,093	0,70	0,065
PA	9	0,0469	3,94	12,45	0,151	1,22	0,121
		0,0103	0,63	2,32	0,019	0,67	0,028
Ca-DTPA	10	0,0397	6,21	10,13	0,307	1,80	0,152
		0,0163	1,89	1,03	0,088	0,71	0,045
Zn-DTPA	10	0,0510	5,54	15,21	0,322	4,40	0,182
		0,0077	1,77	2,83	0,065	2,20	0,129

Tab.: 16

Tab. 16 und Abb. 30-35: Pb-210-Gehalt der Organe (in % der applizierten Pb-210-Aktivität) bei Ratten nach i.v. Injektion von Pb-210 + 6 mg Pb und i.p. Chelatbildnergabe (100 μ Mol D-PA, Ca-DTPA bzw. Zn-DTPA) am Tage 0, 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 und 11 nach Pb-210-Applikation; Sektion der Tiere: 14 Tage nach Pb-210-Applikation, K: Kontrolltiere, N: Anzahl der Tiere.

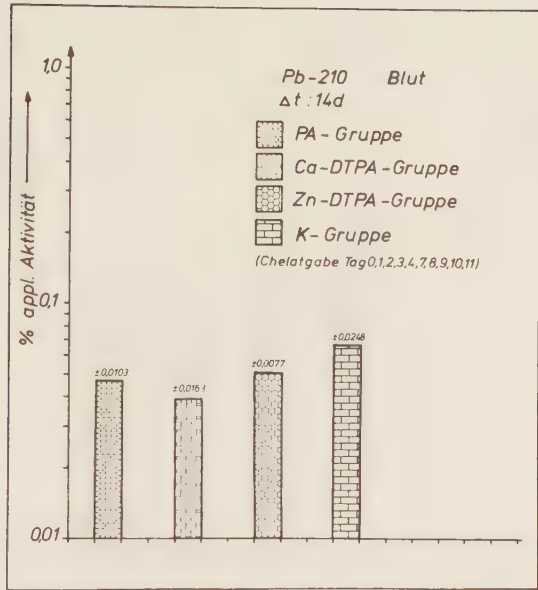


Abb.: 30

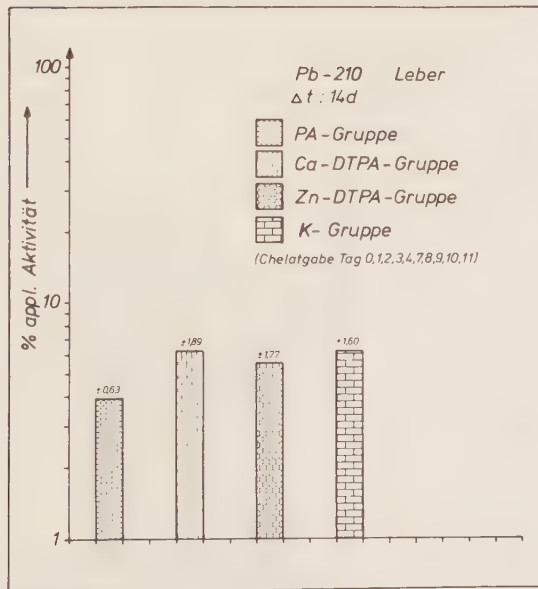


Abb.: 31

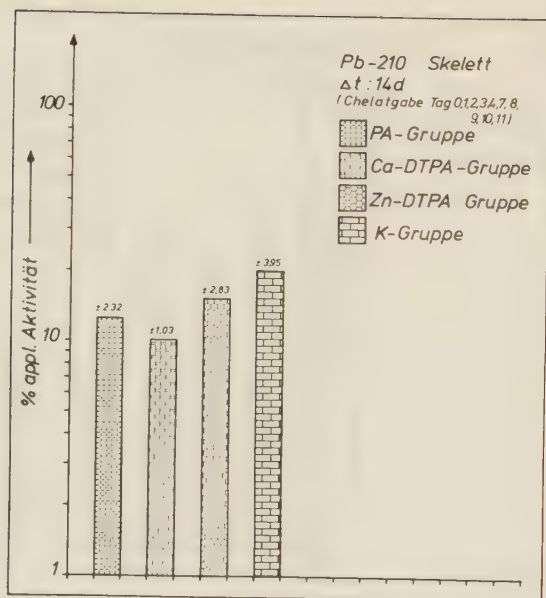


Abb.: 32

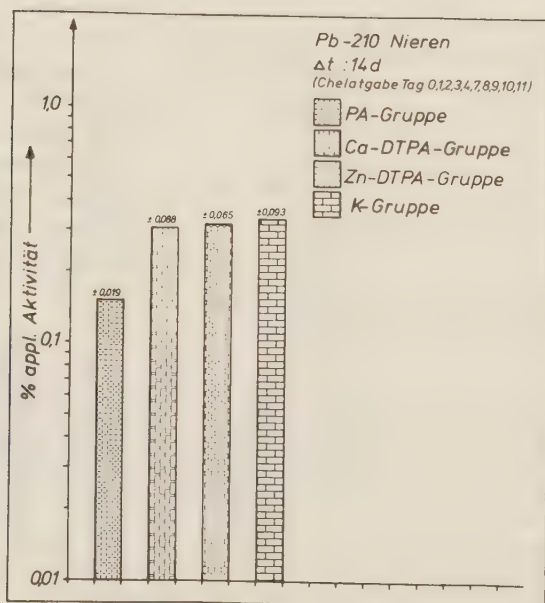


Abb.: 33

Abb.: 34

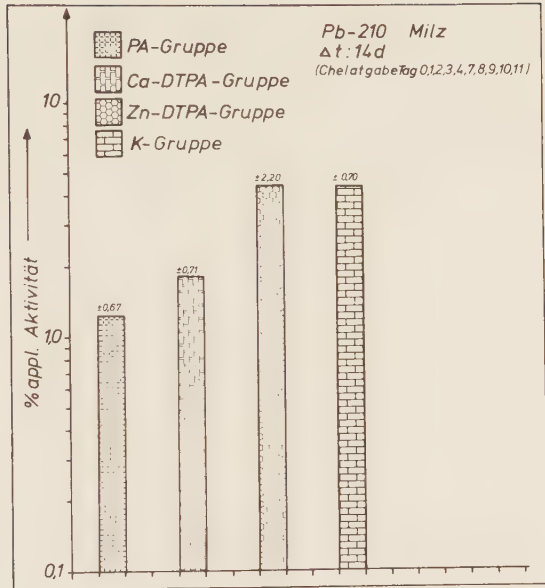
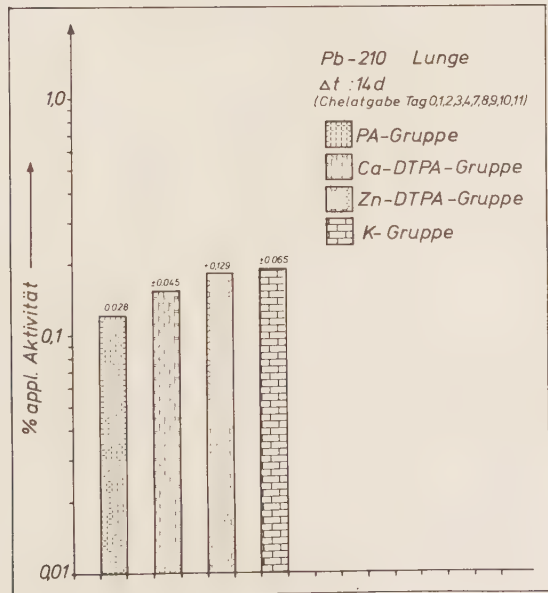


Abb.: 35



Δt	K	PA	Ca-DTPA	Zn-DTPA
0	100 4,8	100 2,4	100 3,6	100 5,7
6h	92,0 3,0	92,4 3,9	95,3 3,5	94,8 2,4
1	80,4 3,8	82,0 2,6	84,2 4,0	82,7 3,2
2	66,0 6,9	66,5 3,6	67,8 3,6	66,2 2,9
3	53,0 4,5	53,9 4,1	56,6 3,6	55,0 3,6
4	47,8 3,4	47,8 4,0	50,6 3,8	48,1 2,3
5	44,6 3,6	45,8 2,7	48,2 3,7	46,8 2,4
6	41,8 3,1	44,7 3,7	46,4 2,4	43,6 2,8
7	41,1 1,7	41,4 3,0	44,3 2,6	41,1 1,1
8	39,5 3,1	40,5 2,4	39,6 2,0	39,7 1,1
9	38,0 2,3	38,8 2,4	38,0 1,7	38,4 1,6
10	35,9 2,8	37,0 3,3	36,5 3,2	37,3 2,1
11	36,0 3,4	35,3 2,4	34,4 2,5	35,9 1,3
12	35,2 2,4	34,7 2,0	34,2 3,5	35,7 1,8
13	35,6 1,9	34,6 0,5	34,5 3,3	35,2 1,9
14	35,5 2,7	34,9 0,3	33,6 3,0	35,3 1,7

Tab.: 17

Tab. 17 und Abb. 36: Pb-210-Gesamtkörperretention (in % der applizierten Pb-210-Aktivität) bei Ratten nach i.v. Injektion von Pb-210 + 6 mg Pb und i.p. Chelatbildnergabe (100 μ Mol D-PA, Ca-DTPA bzw. Zn-DTPA) am Tag 7, 8, 9, 10 und 11 nach Pb-210-Applikation; Δt : Tage nach Pb-210-Applikation, K: Kontrolltiere.

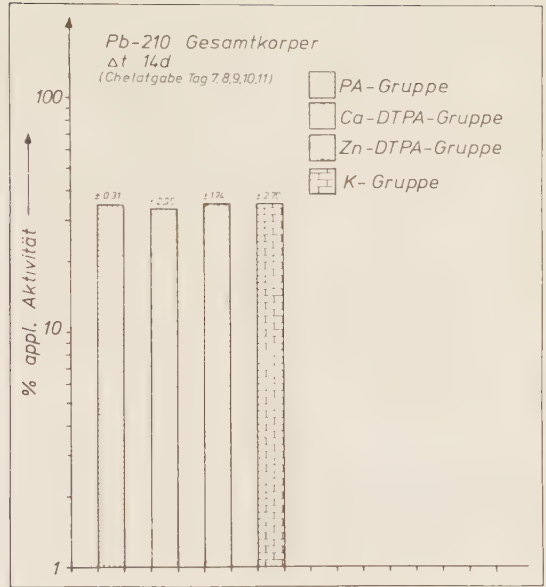


Abb.: 36

CHELAT-BILDNER	N	BLUT	LEBER	SKELETT	NIEREN	MILZ	LUNGE
K	9	0,0453	2,46	19,33	0,317	0,902	0,122
		0,0110	0,72	2,25	0,069	0,593	0,041
PA	7	0,0468	3,03	16,54	0,247	1,73	0,101
		0,0106	0,83	1,63	0,051	0,31	0,047
Ca-DTPA	7	0,0442	3,06	16,13	0,359	1,39	0,162
		0,0105	0,64	1,27	0,092	0,90	0,089
Zn-DTPA	6	0,0339	2,43	18,09	0,366	1,56	0,083
		0,0061	0,38	3,39	0,061	0,53	0,025

Tab.: 18

Tab. 18: Pb-210-Gehalt der Organe (in % der applizierten Pb-210-Aktivität) bei Ratten nach i.v. Injektion von Pb-210 + 6 mg Pb und i.p. Chelatbildnergabe (100 μ Mol D-PA, Ca-DTPA bzw. Zn-DTPA) am Tag 7, 8, 9, 10 und 11 nach Pb-210-Applikation; Sektion der Tiere: 14 Tage nach Pb-210-Applikation, K: Kontrolltiere, N: Anzahl der Tiere.

7. LITERATUR-VERZEICHNIS

1. FOREMAN, H.: Use of Chelating Agents in Treatment of Metal Poisoning (with special Emphasis on Lead). Fed. Proc. 20, Suppl. 10 (1961), 191
2. LANGE, J.: Die Therapie der Schwermetallspeicherungen und -vergiftungen mit Komplexbildnern. Berliner Med. 15 (1964), 109 - 115
3. KLIMMER, O. R.: Schwermetallantidote. Arch. Toxikol. 24 (1968), 15-29
4. LEHNERT, G.; ESCHSTRUTH, R.; SZADKOWSKI, D.; SCHALLER, K.H.: Zum Problem der medikamentösen Prophylaxe beruflicher Schwermetallintoxikationen mit D-Penicillamin. Med. Welt. (1970), 346 - 353
5. CATSCH, A.: Dekorporierung radioaktiver und stabiler Metal-
lionen; therapeutische Grundlagen. Verlag Karl Thiemig KG - München - (1968)
6. HARMUTH-HOENE, A. E.: Metabolismus und Toxizität therapeu-
tischer Chelatbildner. 1. Mitteilung: Vergleichende Un-
tersuchungen über die Ausscheidung von ÄDTA und DTPA im
Urin der Ratte. Strahlentherapie 134 (1967), 110 - 122
7. TREGUBENKO, I. P.; YASHUNSKII, V. G.; SEMENOV, D. I.: Acceleration of the Excretion of Yttrium, Cerium and Lead from the Body with the Aid of Ethylene-diamine-tetraacetic Acid, Diethylene-triamine-pentaacetic Acid and the Diaminodiethyl Ester of Tetraacetic Acid. Biochemistry 26 (1961), 154 - 163
8. CATSCH, A.: Der Einfluß von Chelatbildnern auf das Verhalten von Blei im Organismus. Arzneim.-Forsch. (Drug-Res.) 12 (1962), 924 - 930
9. ARONSON, A. L.; HAMMOND, P. B.: Effect of two Chelating Agents on the Distribution and Excretion of Lead. J. Pharm. exp. Ther. 146 (1964), 241 - 251
10. STOVER, B. J.; RUHMANN, A. G.; ATHERTON, D. R.: The Action of Chelating Agents on ^{212}Pb in the Blood: the Particular Value of the steady state after ^{228}Th Administration of the Beagle. Int. J. Rad. Biol. 11 (1966), 27 - 34
11. HAMMOND, P. B.; ARONSON, A. L.; OLSON, W. C.: The Mechanism of Mobilization of Lead by ethylenediaminetetraacetate. J. J. Pharmacol. Exp. Therap. 157 (1967) 196 - 206

12. CATSCH, A.: Experimenteller Beitrag zur Frage der Blei-dekorporation durch Chelatbildner.
Arzneim.-Forsch. 17 (1967), 493 - 495
13. BOULDING, J. E.; BAKER, R. A.: The Treatment of Metal Poisoning with Penicillamine.
Lancet 2 (1957), 985
14. HARRIS, C. E. C.: A Comparison of Intravenous Calcium Disodium Versenate and Oral Penicillamine in Promoting Elimination of Lead.
Can. Med. Ass. J. 79 (1958) 664 - 666
15. OHLSON, W. T. L.: Penicillamine as Lead-Chelating Substance in Man.
Brit. Med. J. (1962), 1454 - 1456
16. GOLDBERG, A.; SMITH, J. A.; LOCHHEAD, A. C.: Treatment of Lead-Poisoning with Oral Penicillamine.
Brit. Med. J. (1963), Nr. 5340, 1270 - 1275
17. SELANDER, S.; CRAMER, K.; HALLBERG, L.: Studies in Lead Poisoning. Oral Therapy with Penicillamine: Relationship between Lead in Blood and other Laboratory Tests.
Brit. J. Industr. Med. 23 (1966), 282-291
18. SELANDER, S.: Treatment of Lead Poisoning. A Comparison between the Effects of Sodium Calciumedetate and Penicillamine Administered orally and intravenously.
Brit. J. Industr. Med. 24 (1967) 272 - 281
19. NIEMANN, G.: Zur Therapie der Bleivergiftung mit D-Penicillamin.
Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg. (1968), 224 - 225
20. MARTIN, H.; BERGER, O.: Die gewerbliche Bleiintoxikation als internistisches Krankheitsbild.
Med. Welt 24 (1973), 589 - 592
21. CATSCH, A.: Zur Toxikologie der Diäthylentriaminpentaessigsäure.
Naunyn - Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmakol. 246 (1964), 316 - 329
22. WEBER, K. M.: Die Schädigung des Darmes durch ÄDTA und DTPA bei der Ratte.
Z. Gesamte Exp. Med. 150 (1969), 354 - 360
23. SEIDEL, A.: Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner. 7. Mitteilung: Blutchemische und hämatologische Screening-Tests.
Strahlentherapie 139 (1970), Nr. 5, 603 - 609

24. HENNINGSSEN, B.; MAINTZ, J.; BASEDOW, M.; HARDERS, H.:
Nephrotisches Syndrom durch Penicillamin.
Deut. Med. Wochenschr. 98, Nr. 38, 1768
25. HAGEMANN, E.: Ratte und Maus.
Walter de Gruyter u. Co., Berlin, 1960, S. 9
26. WOLF, P. M.; BORN, H. J.; CATSCH, A.: Über die Verteilung natürlich-radioaktiver Substanzen im Organismus nach perenteraler Zufuhr. II. Versuche mit Thorium X und Thorium B an Ratten.
Strahlentherapie 73 (1943), 509 - 516
27. FRIED, J. F.; ROSENTHAL, M.W.; SCHUBERT, J.: Induced Accumulation of Citrate in Therapy of Experimental Lead Poisoning.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 92 (1956), 331 - 333
28. PLANAS-BOHNE, F.: Pharmakokinetische Untersuchungen an C-14-markiertem Penicillamin.
Arzneim.-Forsch. 22 (1972), 1426 - 1433
29. HAVLICEK, F.; BOHNE, F.; ZORN, H.: Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner. 4. Mitteilung: Exkretion und metabolischer Abbau von ÄDTA und DTPA.
Strahlentherapie 136 (1968), 604 - 608
30. SEELMANN-EGGBERT, W.; PFENNIG, G.: Radionuklid-Tabellen.
Bundesministerium für wissenschaftliche Forschung (1964).
31. BERNER, W.: Tierexperimentelle Untersuchungen zum Problem der Dekorporierung von radioaktiven Metallionen.
Inaugurale Dissertation (1973), Berlin.
32. HARNDT, R.; KAUL, A.: Untersuchungen über den Verbleib des Bleis im Wurzelkanalfüllmaterial N₂.
Deut. Zahnärztl. Z. 28 (1973), Nr. 5, 580²
33. Kommission für Umweltgefahren des Bundesgesundheitsamtes
Arbeitsgruppe Blei: Blei und Umwelt.
Verein für Wasser-, Boden- und Lufthygiene e. V., Berlin, 1970.
34. LEHNERT, G.; SCHALLER, K. H.; SZADKOWSKI, D.: Diagnose und Therapie der industriellen Bleivergiftung.
Med. Monatsschr. 24 (1970), 51 - 54

35. HELLER, H. J.; CATSCH, A.: Einige physikalisch-chemische Überlegungen zur Dekorporation radioaktiver Metalle durch Komplexbildner. Strahlentherapie 109 (1959), 464
36. WEI, P.; SASS-KORTSAK, A.: Urinary Excretion and Renal Clearances of D-Penicillamine in Humans and the Dog. Gastroenterology 58 (1970), 288
37. SIDBURY jr., J. B.; BYNUM, J. C.; FETZ, L. L.: Effect of Chelating Agent on Urinary Lead Excretion. Comparison of Oral and Intravenous Administration.
38. BISTER, F.; FRANKE, W.: Bleiausschwemmung durch Mosatil nach Auftreten akuter Bleisymptome bei 16 Farbspritzern. Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg. (1970), Nr. 8, 225-226

Für die Themenvergabe und ständige Anleitung und Betreuung danke ich sehr herzlich Herrn Professor Dr. Alexander Kaul.

Ein besonderes 'Dankeschön' an Frau Ursula Kegel, die mich bei den Experimenten tatkräftig unterstützte und mit großer Sorgfalt die Abbildungen anfertigte.

Herrn Jürgen Franke und Fräulein Petra Bensch, ebenso Herrn Horst Kauert, danke ich sehr für die Betreuung und die Sektion der Tiere.

Frau Edith Bomholt danke ich besonders für die photographische Wiedergabe der Abbildungen.

Lebenslauf

Am 23. August 1945 wurde ich als 3. Sohn des Arztes Dr. med. Heinz Jarosch und der Ärztin Helma Jarosch, geb. Hille, in Ehrenforst (Slawiecice, Polen) geboren.

Am 1. 9. 52 wurde ich eingeschult und besuchte bis Juni 1957 polnische Schulen; im Juli 1957 sind meine Eltern mit uns 8 Kindern nach Berlin umgezogen. Hier besuchte ich die Paulsen-Schule in Steglitz, wo ich im März 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1966 wurde ich an der Freien Universität Berlin im Studienfach Humanmedizin immatrikuliert. 1967 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, 1969 die ärztliche Vorprüfung und am 22. August 1972 die ärztliche Prüfung.

Vom 1. 1. 1973 bis zum 31. 8. 1973 war ich als Medizinalassistent in der Nuklearmedizinischen Abteilung im Klinikum Steglitz, vom 1. 10. 1973 bis zum 31. 1. 1974 im Städtischen Krankenhaus Steglitz und vom 1. 3. 1974 bis zum 30. 6. 1974 in der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Wenckebach-Krankenhauses tätig.

Am 1. Juli 1974 habe ich die Approbation als Arzt erhalten. Seit Oktober 1974 arbeite ich als Assistenzarzt in der Anästhesieabteilung des Martin-Luther-Krankenhauses in Berlin.



MEDICO-INFORMATIONSDIENSTE G.m.
Bremer Strasse 5 / 1000 BERLIN 45
030-853 20 48